ARCHIVES ROUMAINES

DE

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

ET DE

MICROBIOLOGIE

IMP. INST. ENT.
— LIBRARY —
22FEB1938
fr. 452
SEPARATE

Fondées par J. CANTACUZÈNE

Dirigées par

C. IONESCO-MIHAIESTI, A. CIUCA et M. CIUCA

Tome 11. — N° 1

Mars 1938

MASSON & Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS

SOMMAIRE DU N° 1

Mars 1938.

MÉMOIRES ORIGINAUX.

C. JONESCO-MIHAIESTI, M. CIUCA, M. NASTA, T. VEBER, avec la collaboration des docteurs ATHANASIU, BĂIȘOIU, BLECHMANN, CERCHEZ, DUMITRESCU, PAPAZOL, PĂTROIANU, TUNARU et M^lle^ NOTARU. — *La vaccination antituberculeuse par le B. C. G. en Roumanie. Dix années de vaccination à Bucarest* 5

A. TUPA et M. CIUCA, avec la collaboration de G. BADENSKI et P. IONESCU. — *Contribution à l'étude des lésions histopathologiques dans l'infection expérimentale du* M. Rhesus *au* Pl. Knowlesi 39

M. CIUCA, L. BALLIF, M. CHELARESCO et N. LAVRINENKO. — *Contribution à l'étude du* Pl. Falciparum *(Observations sur une souche de parasite qui a subi de nombreux passages)* 85

STATE DRAGANESCO et D. CASANGIU. — *Etude sur la biréfringence dans les phénomènes de dégénérescence et régénérescence des nerfs périphériques au cours des lésions expérimentales et de pathologie humaine* 103

ARCHIVES ROUMAINES
DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET DE MICROBIOLOGIE

TOME 11 *N° 1* *MARS 1938*

MÉMOIRES ORIGINAUX

LA VACCINATION ANTITUBERCULEUSE PAR LE B. C. G. EN ROUMANIE. DIX ANNÉES DE VACCINATION A BUCAREST

par

C. JONESCO-MIHAIESTI
Directeur de l'Institut;

M. CIUCA
Sous-Directeur de l'Institut;

M. NASTA
Chef du Service de la Tuberculose;

T. VEBER
Chef du Service social de la vaccination par le B. C. G.

avec la collaboration des docteurs :

ATHANASIU, BĂIȘOIU, BLECHMANN, CERCHEZ, DUMITRESCU, PAPAZOL, PĂTROIANU, TUNARU et de **M^lle^ NOTARU**, infirmière-chef.

(INSTITUT DE SÉROLOGIE « DOCTEUR J. CANTACUZÈNE », BUCAREST, ROUMANIE)

A la mémoire du Professeur J. Cantacuzène.

1. Historique. — 2. Organisation et extension de la vaccination en Roumanie. — 3. Résultats des statistiques et enquêtes précédentes. — 4. La vaccination à Bucarest. Organisation. — 5. Matériel étudié. — 6. Méthode statistique. — 7. Mortalité générale et par tuberculose chez les vaccinés à contact tuberculeux (1.278). — 8. Mortalité générale et par tuberculose chez la totalité des vaccinés (32.509). — 9. Le sort ultérieur des vaccinés de 0 à 10 ans (397). — 10. La vaccination par voie parentérale. — 11. Avenir de la méthode. Conclusions.

ARCH. ROUM. DE PATHOL. EXPÉR., T. 11, N° 1, MARS 1938.

Publication périodique trimestrielle.

HISTORIQUE

La vaccination antituberculeuse par le B. C. G. a été commencée en Roumanie en avril 1926, sur l'initiative de notre regretté maître, le professeur J. CANTACUZÈNE, directeur de l'Institut sérologique roumain, dans les laboratoires duquel le vaccin a depuis été préparé, et qui a assumé la direction de la vaccination antituberculeuse d'abord à Bucarest, ensuite dans tout le pays.

Les premières vaccinations ont été pratiquées sur les nouveau-nés de la Clinique obstétricale de Bucarest, dirigée par M. le professeur N. GHEORGHIU, un certain nombre de maternités municipales, ainsi que dans quelques circonscriptions sanitaires de la ville; à la fin de l'année, le nombre des vaccinés s'élevait à 800.

Ces essais, ainsi que les recherches expérimentales qui ont été parallèlement poursuivies au laboratoire, — tentatives d'exaltation de la virulence par divers procédés, comme injection de doses massives de tuberculine aux animaux vaccinés, blocage du système réticulo-endothélial, inoculation de pus provenant des petits abcès froids provoqués chez l'homme après injection sous-cutanée, — en même temps que l'étude histologique des organes des nouveau-nés vaccinés morts de maladies intercurrentes, ayant fait la preuve de l'inocuité absolue de la méthode, ainsi que de la simplicité de son application, il a été procédé les années suivantes à son extension, qui a depuis progressé d'année en année, dans les villes ainsi que dans les villages.

En vue de cette extension, il a été institué, à partir de 1927, un second centre de préparation du vaccin à l'Institut d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Jassy, qui a assumé la direction de la vaccination dans cette ville, ainsi que dans un certain nombre de villes et de districts avoisinants, de la Moldavie et la Bessarabie.

Dans tout le pays, le nombre des vaccinés, en fin d'année, à partir du début des vaccinations, a été :

1927	9.300	1932	140.000
1928	17.600	1933	180.000
1929	30.000	1934	215.000
1930	70.000	1935	270.000
1931	110.000	1936	352.000

A la fin de l'année 1937, le nombre total des vaccinés dans tout le pays était de 448.014, et le nombre annuel des vaccinés de 94.040.

Le nombre des localités, villes ou villages où la vaccination est pratiquée s'élève à 660; ainsi, sur les 72 districts du pays, la vaccination est pratiquée de manière plus ou moins complète dans 66, le nombre hebdomadaire des vaccinations variant pour le milieu rural des différents districts de 5 à 700, et pour les villes de 5 à 820 (Bucarest), en arrivant à représenter dans certaines d'entre elles une proportion allant jusqu'à 75 % des nouveau-nés.

ORGANISATION

La préparation du vaccin se fait dans les deux centres suscités selon la méthode employée et recommandée par les instructions provenant du service de la tuberculose de l'Institut Pasteur de Paris. Préparation et expédition ont lieu une fois par semaine, tous les centres où se pratique la vaccination recevant par poste ou par courriers spéciaux des colis contenant la quantité de vaccin nécessaire à la vaccination d'un nombre d'enfants correspondant à la moyenne des naissances hebdomadaires, pour la localité respective, ainsi que pour les revaccinations qui sont en cours. Il en résulte de ce fait une certaine perte de vaccin, inconvénient inévitable au cours d'une opération de vaccination en masse.

L'application du vaccin, l'administration par voie buccale ayant été jusqu'à présent la seule employée, est faite sous le contrôle des médecins du service sanitaire urbain et rural, par les sages-femmes dépendant de ce service, et qui, même si elles n'ont pas personnellement assisté à l'accouchement, sont obligées, aussitôt la naissance déclarée à l'état civil, de faire une visite à l'accouchée. La revaccination est pratiquée, généralement par le même personnel, à l'âge de un an, trois ans et sept ans. Il faut dire que la vaccination, tout en n'étant pas obligatoire, est cependant parfaitement acceptée par les familles; sa pratique est à tel point entrée dans l'usage de certaines villes ou régions, que souvent, lorsque pour une cause quelconque il y a oubli, ou retard dans l'administration du vaccin, celui-ci est réclamé par la famille.

Quant à son extension dans le pays, elle s'est faite surtout grâce à la demande spontanée des médecins des villes et des circonscriptions rurales qui, d'eux-mêmes, ont pris à leur charge

cette œuvre, naturellement encouragés par les autorités sanitaires supérieures.

Les frais de la préparation et distribution du vaccin sont couverts par une subvention annuelle que la Ligue nationale contre la Tuberculose verse à l'Institut de Sérologie, ainsi que par des contributions d'une partie des villes et districts, et autorités telles que les assurances sociales, l'administration des chemins de fer, etc., dont le personnel bénéficie de la vaccination.

Le contrôle de la vaccination et de ses résultats est fait dans la grande majorité par le même personnel médical, qui communique chaque année à la direction de l'Institut de Sérologie le nombre de vaccinés et revaccinés, les contacts tuberculeux connus, ainsi que la mortalité générale et par tuberculose aux cours des premières années de vie.

RÉSULTATS DES STATISTIQUES ET ENQUÊTES PRÉCÉDENTES

Le dépouillement de ce matériel, ainsi que l'analyse de nombreuses observations individuelles ou de groupes recueillies par différents médecins et transmises à la Direction de l'Institut, ont permis une appréciation des résultats de la vaccination qui ont fait l'objet de plusieurs publications de la part du professeur Cantacuzène et de ses collaborateurs.

Ainsi, dans un travail de 1933, rendant compte des trois premières années de vaccination antituberculeuse en Roumanie (1926-1929), J. Cantacuzène, M. Ciuca, M. Nasta, T. Veber et I. Alexa signalent, en dehors d'une appréciable baisse de la mortalité générale chez les vaccinés, pour les enfants vivant en milieu contaminé au nombre de 1.005, une mortalité par tuberculose, au cours de la première année, de 1,4 % par tuberculose confirmée et de 0,8 % par tuberculose possible, soit en tout de 2,2 %. Dans la même publication, une statistique partielle du docteur Veber, portant sur 178 enfants vaccinés à contact tuberculeux, donne une mortalité par tuberculose, au cours de la première année, de 1,9 %.

Dans un travail ultérieur publié en juin 1933, par J. Cantacuzène, M. Nasta et T. Veber, le nombre total des vaccinés à ce moment étant de 170.000, la mortalité par tuberculose au cours de la première année chez les vaccinés, vivant en milieu tuber-

culeux, a été trouvée, selon les régions considérées, comme variant de 1,3 % pour Jassy, 1,8 % pour le district d'Ilfov, 2,9 % pour Timişoara. Dans un certain nombre de villes, il est vrai sur un nombre plus réduit d'observations, il n'a été signalé aucun cas de mort par tuberculose chez les vaccinés, comme par exemple pour Braïla où, sur 511 témoins, il y a eu 4 morts par tuberculose et aucun chez les 1.002 vaccinés. Pour Bucarest, le docteur VEBER signale à cette même occasion que, sur les 880 enfants vaccinés vivant en milieu tuberculeux, la mortalité par tuberculose a été de 0-1 an, de 1,8 %; de 1-2 ans, de 0,46 %; de 2-7 ans, de 0,11 %.

De nombreuses observations individuelles, d'enfants vaccinés exposés à une contagion massive et continue, vivant dans des conditions déplorables d'hygiène et non seulement survivant, mais gardant même un excellent état de santé, ainsi que de familles de tuberculeux dans lesquelles tous les enfants mouraient en bas âge, jusqu'au début de la vaccination, à partir de laquelle, cette mortalité cessait, venaient à l'appui de la démonstration d'une incontestable efficacité de la vaccination.

A Bucarest, grâce à l'organisation spéciale de la vaccination antituberculeuse et surtout du contrôle des vaccinés qui nous a permis de suivre régulièrement la grande majorité de ces enfants, nous avons pu accumuler un matériel d'observations s'étendant sur dix années, et qui par son homogénéité et par la précision des observations, nous a paru constituer une source d'informations particulièrement digne d'intérêt et capable d'apporter un témoignage objectif et démonstratif sur la valeur de la méthode. C'est l'analyse statistique de ce matériel que nous allons exposer plus bas.

LA VACCINATION A BUCAREST. ORGANISATION

La vaccination est pratiquée à Bucarest dans toutes les maternités, ainsi que par les sages-femmes communales chez tous les nouveau-nés, ou presque, la proportion des vaccinés représentant approximativement 65-70 % de tous les nouveau-nés. Aussitôt l'enfant vacciné, une fiche est établie portant tous les renseignements concernant l'enfant et la famille, que la personne ayant pratiqué la vaccination est obligée de remettre au service de la vaccination antituberculeuse fonctionnant à l'Institut de Sérologie, service composé d'un médecin-chef, quatre médecins ayant

chacun un des quatre secteurs de la ville à sa charge, ainsi que seize infirmières visiteuses, quatre par secteur, et une infirmière-chef.

A partir de ce moment, l'observation des enfants aussi bien que leur revaccination sont à la charge de ce service. Chaque semaine les infirmières visiteuses reçoivent les fiches des enfants qu'elles doivent visiter dans leur quartier. Une première visite a lieu le plus tôt possible après réception de la fiche de vaccination; à cette occasion, il est procédé sur place à une enquête sur les conditions générales de vie, état social, conditions hygiéniques et surtout existence ou non d'un contact tuberculeux. Très souvent ce n'est qu'à l'occasion de cette visite, souvent même seulement à la suite des visites ultérieures et des examens médicaux demandés par l'infirmière visiteuse, que pareils contacts, jusqu'alors ignorés ou niés, sont découverts. Par la suite, les enfants sont visités à domicile tous les six mois, tout incident pathologique aussi bien que tout état suspect chez les enfants ou les parents étant signalés au médecin de secteur qui procède aux investigations nécessaires.

Les revaccinations sont pratiquées à la fin de la première année, ensuite à l'âge de trois et sept ans.

L'examen des enfants est fait soit à domicile, soit au dispensaire du quartier, soit, le plus souvent, au service de consultations fonctionnant à l'Institut même auprès du service de la vaccination antituberculeuse. Beaucoup de parents y amènent spontanément leurs enfants, et nous convoquons spécialement des groupes d'enfants particulièrement intéressants, qui sont étudiés au point de vue clinique, immunologique, bactériologique et radiologique.

MATÉRIEL ÉTUDIÉ

Pour Bucarest, le nombre annuel des vaccinés et revaccinés, sur un nombre moyen de 12 à 13.000 naissances annuelles, a été :

Année	Vaccinés	Revaccinés	Année	Vaccinés	Revaccinés
1926-27	2.542	891	*1932*	7.735	5.789
1928	7.092	3.224	*1933*	7.376	1.756
1929	7.220	3.268	*1934*	7.494	6.868
1930	7.535	4.073	*1935*	7.591	8.666
1931	8.221	5.655	*1936*	8.181	9.501

Le nombre total des vaccinés a été, à la fin de l'année 1937, de 78.989.

C'est ce matériel que nous avons utilisé pour la statistique dont nous voulons présenter les résultats. Encore, n'y avons-nous pas englobé tous les enfants, au nombre de 62.806, qui avaient été vaccinés jusqu'au début de l'année 1936, quand nous avons commencé le dépouillement de notre matériel. En effet, pour l'année 1935, une partie des fiches, comme il arrive malheureusement encore trop souvent, nous étaient parvenues en retard; d'autre part, le service, tel que nous l'avons décrit plus haut n'ayant commencé à fonctionner qu'en 1928, les enfants vaccinés en 1926 et 1927 n'ont pas pu être suivis de la même manière rigoureuse.

Nous nous sommes donc bornés à soumettre à nos calculs les enfants vaccinés au cours des années 1928-1934 inclus. Encore, sur le nombre total de 52.673, les observations de 32.509 ont pu être utilisées. Nous avons omis 9.896 enfants qui, tout en ayant été vaccinés à Bucarest, ont quitté la ville peu après leur naissance, ou bien qui habitant les communes suburbaines de la périphérie dans lesquelles notre service de contrôle ne fonctionne pas, n'ont pas pu être suivis avec la même rigueur. Enfin un nombre de 10.768 enfants ont été perdus de vue, aussitôt après la vaccination, soit par changement d'adresse ou indication inexacte de celle-ci.

Le nombre des vaccinés sur lequel a porté notre statistique se réduit donc à 32.509 enfants, dont 1.273 vivant en contact avec des tuberculeux.

MÉTHODE STATISTIQUE

A la suite d'une invitation de la part de l'Institut Cantacuzène, l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations a bien voulu faciliter, en juillet 1936, un voyage d'études de M. le docteur Y. Biraud, chargé du service des renseignements épidémiologiques et de statistique sanitaire de la Société des Nations. Le docteur Biraud a bien voulu examiner notre documentation et nous donner une consultation statistique en nous instruisant dans la manière de l'utiliser, et même procéder personnellement à une partie des calculs (concernant le groupe des enfants vaccinés vivant en milieu tuberculeux).

Qu'il nous soit permis d'exprimer à cette occasion, à M. le Directeur de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations,

notre reconnaissance pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée, grâce à cette collaboration, et de renouveler, à M. le docteur BIRAUD, l'assurance de notre gratitude et de nos sincères remerciements pour le concours éclairé et bienveillant qu'il nous a prêté.

Nous donnons ci-après, avec son consentement, un exposé de la méthode préconisée par le docteur BIRAUD, et que nous avons appliquée à l'étude de notre matériel.

Le résumé des observations des vaccinés, ainsi qu'elles sont fournies par les fiches individuelles, est porté sur des tableaux formulaires A, où chacune s'inscrit dans une série de colonnes contenant les indications suivantes: 1, numéro d'ordre; 2, numéro de la fiche; 3, initiales de l'enfant; 4, date de la naissance; 5, date de la vaccination et des revaccinations s'il y a lieu; 6, date à laquelle l'enfant a été vu la dernière fois ou date du décès ; 7, état de l'enfant à cette date; 8, cause du décès; 9, 10, 11, 12, réservées à la classification de la cause du décès, selon qu'il s'agit de tuberculose certaine, Tbc. probable, Tbc. possible ou Tbc. exclue ; 13, existence et nature du contact tuberculeux ; 14, l'âge de l'enfant au moment de la dernière visite ou au moment du décès exprimé en années, mois et jours.

Les données du formulaire A de relevé sont transférées sur le formulaire B de dépouillement comportant les colonnes suivantes : 1, âge révolu (pour les premiers six mois la répartition a été faite par groupes de un mois, ensuite de six mois à un an. Pour la deuxième année, par groupes de six mois; enfin, à partir de la troisième année, par groupes d'un an); 2, nombre des fins d'observations survenues dans ce délai, d'enfants vivants ; 3, nombre des fins d'observation dans ce même délai par décès total et 4, 5, 6, 7, selon la cause du décès (Tbc. certaine, probable, possible ou exclue).

Sur les formulaires C de calcul de la mortalité, on transcrit la somme des pointages des diverses colonnes du formulaire B, comportant les colonnes suivantes : 1, âge révolu; 2, nombre des vaccinés atteignant l'âge ; 3, nombre moyen en observation à l'âge; 4, moitié des fins d'observations à l'âge ; suivent les colonnes se rapportant aux fins d'observation réparties comme suit : 5, total; 6, enfants vivants; 7, enfants décédés par toutes causes et ensuite décédés par : 8, tuberculose certaine; 9, Tbc. probable; 10, Tbc. possible; 11, Tbc. exclue; 12, mortalité à l'âge par 1.000 vaccinés observés (7 : 3) ; enfin les colonnes de calcul de la mortalité cumulative comportant : 13, la population théo-

rique atteignant l'âge et, par mille naissances: 14, les décès calculés dans cette population théorique, et 15, la mortalité cumulative par 1.000 naissances.

On indique à l'âge 0 le nombre d'enfants nés et vaccinés, on transcrit ensuite dans les colonnes appropriées le nombre des décès selon la cause (colonnes 8, 9, 10, 11) à chaque âge; par addition de ces données, on remplira la colonne 7 des décès par toutes causes.

On transcrit à la colonne 6 le nombre d'enfants vivants dont l'observation finit à chaque âge, la somme des colonnes 7 et 6 donnera à la colonne 5 le nombre total des fins d'observations à l'âge indiqué.

On remplit la colonne 2 en soustrayant du nombre d'enfants atteignant chaque âge (2), celui de ceux dont l'observation finit à cet âge (5) ; on obtient ainsi le nombre d'enfants atteignant l'âge suivant.

Cette opération terminée (au bas de chaque colonne, on doit arriver à 0), on calcule le nombre moyen d'observations à chaque âge, qui servira de base au calcul de la mortalité à cet âge, ce sera la moyenne entre deux chiffres successifs de la colonne 2. On l'obtient le plus facilement pour un âge a, en additionnant au nombre d'enfants atteignant l'âge suivant a', la moitié du nombre des observations terminées à l'âge a (col. 5). Il est préférable de calculer la mortalité par rapport à cette moyenne, en supposant que les pertes de vues se répartissent à peu près uniformément d'un âge à l'autre, c'est la simple moyenne arithmétique entre le nombre d'enfants atteignant l'âge indiqué et le nombre d'enfants atteignant l'âge suivant.

Calcul de la mortalité a chaque age. — La mortalité du premier mois étant forcément plus basse chez les vaccinés que chez les nouveau-nés en général, du fait qu'elle ne peut comprendre chez eux la mortalité des tout premiers jours (avant la vaccination); d'autre part, étant donné que la tuberculose acquise ne peut tuer en un mois et que l'action prophylactique du B. C. G. ne peut s'exercer avant la fin du premier mois, il paraît plus juste de prendre comme mortalité du premier mois celle observée dans la population infantile générale, sans distinction de vaccinés et non-vaccinés. Dans notre cas, nous avons pris la mortalité du premier mois des enfants nés à Bucarest de décembre 1924 à décembre 1935, qui a été de 49,7 ‰ des naissances. La mortalité de la première année chez ces enfants atteignait 164,11 ‰ répar-

tie comme suit : 0 jour (1er jour), 9,6; 1-6 jours, 15,6; 7-4 jours, 24,5; 1-6 mois, 81,5; 7-11 mois, 33.

Tous ces décès seront classés dans la catégorie « tuberculose exclue » et seront additionnés avec ceux des onze mois suivants pour le calcul de la mortalité par causes de la première année dans la colonne « Tbc. exclue ».

Le taux de mortalité des autres âges, 1 m.; 2 m., etc., sera calculé par division du nombre des décédés à l'âge indiqué (col. 7) par le nombre moyen des observations à cet âge (col. 3) $\times$ 100, la même opération se répétant pour chaque âge.

Sur la base des taux de mortalité pour chaque âge, on calcule la mortalité *cumulative*. On suppose une population théorique de 1.000 nouveau-nés (col. 13), à laquelle s'applique successivement la mortalité réellement observée à chaque âge. Pour le premier mois, ce sera la mortalité observée dans la population infantile en général, sans distinction entre vaccinés et non-vaccinés; après ce sera la mortalité réellement observée pour chaque âge.

La mortalité du premier mois étant par exemple de 49,7 ‰, on inscrira, à la colonne 14, 49,7 décès, et de même à la colonne 15. A l'âge suivant (un mois), le nombre des enfants atteignant un mois sera de 1.000 — 49,7 = 950,3; sur ces 950,3, la mortalité du deuxième mois, supposée de 10,44 ‰, provoquera 9,9 décès qu'on inscrira à la colonne 14; le nombre des décès cumulatifs sera de 49,7 + 9,9 = 59,6. Ensuite 9,9 seront retranchés de 950,3, et le troisième chiffre de la colonne 13 sera de 940,4 et ainsi de suite.

Calcul de la mortalité selon la cause. — Celle-ci s'établit en multipliant la proportion de décès (%) dus à chaque cause, par la mortalité globale (‰). La marche des opérations est représentée par les formules suivantes :

$$a)\ \frac{\text{décès par tuberculose}}{\text{totalité des décès}} = x\,;\ b)\ \frac{X}{100} \times \frac{\text{mortalité totale}}{1.000} = \text{mortalité tuberculeuse.}$$

Pour calculer la mortalité tuberculeuse de la première année, on tiendra compte du fait que sur la base de la clinique et de l'expérimentation, on peut admettre qu'il n'y a pas de décès dû à la tuberculose acquise au cours du premier mois, et on calculera les décès totaux en ajoutant, à ceux enregistrés du deuxième au troisième mois, ceux qui se seraient produits pendant le pre-

mier mois si la mortalité générale infantile pour ce mois à Bucarest s'était appliquée à eux.

Cette légère complication du calcul s'impose; car si on procédait autrement et si on employait simplement la proportion des décès tuberculeux par rapport aux décès totaux pour les seuls onze derniers mois, on obtiendrait une mortalité tuberculeuse excessive en appliquant cette proportion à la mortalité totale de la première année, car on compterait aussi comme tuberculeux des décès du premier mois qui ne peuvent être dus à la tuberculose.

La reproduction de l'un de nos tableaux de calcul rendra plus clairement compte de notre « modus operandi ».

Pour ce qui est de l'attribution des décès à leur cause et leur classification selon les quatre catégories : tuberculose exclue, tuberculose possible, probable et certaine, nous avons procédé de la manière suivante. Nous avons soumis à une révision critique tous les diagnostics des causes de décès figurant dans nos observations, et ne les avons réparties dans les différentes rubriques que lorsque, la précision du diagnostic porté, corroboré avec l'âge de l'enfant, les probabilités de contagion, la saison, etc., permettaient de les accepter comme tels. Pour le reste, nous avons été obligés de modifier bien des diagnostics en portant sur la rubrique tuberculose probable ou possible des cas où la mention de tuberculose n'était pas faite, et inversement de porter sur la rubrique « tuberculose exclue », ou seulement « possible » ou « probable », des cas qui pourtant avaient été étiquetés tuberculose. Ainsi nous avons porté sur les rubriques tuberculose probable et tuberculose possible presque tous les décès attribués à la pneumonie, broncho-pneumonie, surtout survenues en été, méningite, atrépsie, misère physiologique, débilité congénitale, manque de soins, chez des enfants, la majorité au-dessous d'un an, mais quelques-uns plus âgés, ayant été exposés dès leur naissance et jusqu'à la mort à un contact tuberculeux, massif et continu.

Par cette manière de faire, nous avons partiellement compensé le manque de précision d'une partie de nos observations et surtout nous pensons, et cela délibérément, avoir plutôt chargé le nombre de décès par tuberculose afin de ne pas avoir à encourir le reproche d'avoir faussé nos résultats par omission d'une partie des décès dus à cette cause.

MORTALITÉ GÉNÉRALE ET PAR TUBERCULOSE CHEZ LES VACCINÉS A CONTACT TUBERCULEUX (1.273)

Voici maintenant le résultat de nos calculs, que nous exposerons d'abord séparément pour le groupe de 1.273 enfants vaccinés vivant en milieu tuberculeux, ensuite pour la totalité des 32.509 enfants avec et sans contact tuberculeux.

Tableau de calcul de la mortalité générale et p
avec et sa

Age révolu	Nombre des vaccinés atteignant l'âge	Nombre moyen des observations à l'âge	Moitié des fins d'observations à l'âge	Fins d'ob		
				Total	Enfants vivants	Enfant décédés toutes causes
1	2	3	4	5	6	7
0- 1 mois	32.509		414	818	328	490
1- 2 »	31.691	31.135	556	1.113	560	553
2- 3 »	30.578	29.944	634	1.268	766	502
3- 4 »	29.310	28.636	674	1 348	888	460
4- 5 »	27.962	27.394	568	1.137	769	368
5- 6 »	26.825	26.433	392	785	520	265
6-12 »	26.040	24.440	1.600	3.201	2.210	991
1-18 »	22.839	19.346	3.493	6.987	6.252	735
18-24 »	15.852	14.892	960	1.920	1.693	227
2- 3 ans	13.932	12.908	1.024	2.049	1 817	232
3- 4 »	11.883	9.003	2.880	5.761	5.702	59
4- 5 »	6.122	5.390	732	1.464	1.442	22
5- 6 »	4.658	3.551	1.107	2.214	2.202	12
6- 7 »	2.444	1.904	540	1.081	1.072	9

PREMIER GROUPE. — Enfants avec contact tuberculeux (1.273) :

	1re année	2e année	3e année	4e année
	°/oo	°/oo	°/oo	°/oo
Mortalité totale	137,8	38,9	13,06	7,11
» par tuberculose exclue	96,2	22,10	5,95	5,7
» » possible	29,5	7,06	2,38	0
» » probable	5,5	0,88	0,0	0
» » certaine	6,6	8,84	4,7	1,4

Pour les années suivantes, les chiffres tombant à des valeurs trop petites, surtout pour ce qui est de la mortalité tuberculeuse, pour être significatifs, nous n'exposons plus le résultat des calculs.

Nous constatons donc que chez les enfants vaccinés vivant en milieu tuberculeux la mortalité par tuberculose, en tenant compte des décès par tuberculose probable et certaine est de 1,25 % pour la première, de 0,97 % pour la deuxième, de 0,47 % pour la troisième et de 0,14 % pour la quatrième année.

culose chez les 32.509 enfants vaccinés à Bucarest, ct tuberculeux.

à l'âge				Mortalité à l'âge par 1.000 vaccinés observés	Calcul de la mortalité cumulative			Mortalité par tuberculose par 1.000 naissances			
dont décédés par :					par 1.000 naissances						
ne	Tbc. probable	Tbc. possible	Tbc. exclue		Population théorique atteignant l'âge	Décès calculés dans cette population	Mortalité cumulative par 1.000 naissances	Tbc. certaine	Tbc. probable	Tbc. possible	Tbc. exclue
	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
					1000	49,7	49,7				
				17,8	950,3	16,8	66,5				
				16,7	933,5	15,6	82,1				
				16,06	917,9	14,7	96,8				
				13,4	903,2	12,1	108,9				
				10,02	891,1	8,9	117,8				
*)	23	116	3.482	45,4	882,2	35,8	153,6	0,3	1	4,9	147,4
				37,9	846,4	32,1	185,7				
**)	8	63	882	15,24	814,3	12,4 } 44,5	198,1	0,5	0,4	2,9	40,7
	1	10	216	17,9	801,9	14,4	212,5	0,3	0,1	0,6	13,4
	1	4	53	6,4	787,5	5,2	217,7				
	—	2	20	4,08	782,3	3,2	220,9				
	—	—	12	3,3	779,1	2,6	223,5				
	—	—	9	4,7	776,5	3,7	227,2				

*) et **) Le calcul de la mortalité par causes a été fait par périodes d'années entières : première, deuxième et troisième année.

Si nous comparons ces chiffres avec le taux de mortalité admis récemment pour certains pays tels que l'Allemagne (Gottstein : *Epidemiologie der Tuberkulose,* p. 39) chez les nourrissons à contact tuberculeux, et qui est de 5,1 % à 10,6 %, nous avons, croyons-nous, la preuve la plus éclatante de l'efficacité de la vaccination. Même en attribuant à la tuberculose tous les décès

groupés dans la catégorie des morts par tuberculose possible, qui comprend tous les cas où le moindre doute pouvait faire soupçonner la nature tuberculeuse de l'affection, encore n'arrivons-nous qu'à un pourcentage de 4,16 %, inférieur donc au taux le plus faible enregistré en Allemagne, et moins de la moitié du taux supérieur de 10,6 %.

Encore faut-il tenir compte des grandes différences quant aux conditions de vie, hygiène de l'alimentation et de l'habitation, et organisation de la prophylaxie de la tuberculose entre ces deux pays, dont l'un a une mortalité par tuberculose de 89 pour 100.000 habitants, tandis que pour l'autre celle-ci est en moyenne de plus de 200, et, pour le cas spécial de Bucarest, approchant même de 250.

En effet un fait sur lequel nous tenons particulièrement a attirer l'attention, à cette occasion, c'est la gravité particulière de la contagion là où elle existe du fait des conditions générales de vie et, en spécial, d'hygiène dans les familles auxquelles appartenaient la plupart de nos vaccinés. Ces conditions sont en général les plus mauvaises possibles, ce qui est malheureusement la règle dans le milieu de la population ouvrière des quartiers périphériques de la ville, et elles sont encore aggravées par la misère due à la tuberculose de l'un ou l'autre ou même des deux parents.

Ainsi pour ne citer qu'un élément, l'encombrement des logis, nous avons trouvé, au cours d'une enquête domiciliaire dans les familles de 132 vaccinés vivant en milieu tuberculeux que le nombre d'enfants vivant à plus de trois personnes dans une seule pièce, le plus souvent de dimensions les plus réduites, était de 74, leur répartition, selon le nombre des personnes partageant la même chambre étant la suivante :

Dans	16	cas,	la même pièce	était	habitée par	4 personnes.
»	20	»	»	»	»	5 »
»	18	»	»	»	»	6 »
»	15	»	»	»	»	7 »
»	8	»	»	»	»	8 »

Nos résultats sont parfaitement d'accord avec ceux publiés en 1933 et 1936, et, à quelques petites différences près, les chiffres sont presque superposables. Ils sont d'autre part en parfaite concordance avec ceux obtenus par tous les auteurs qui ont pratiqué la vaccination sur une grande échelle et en ont rigoureusement suivi et contrôlé les résultats.

Ainsi Heynsius v. den Berg et Aldershoff, à Amsterdam, ont pratiqué la vaccination depuis 1926 seulement chez les enfants

à contact bacillifère connu. En 1931, ils avaient vacciné 614 enfants dont 590 par voie buccale, le reste par voie sous-cutanée, avec 1/100 de milligramme. Au moment de l'établissement de la statistique, 401 enfants avaient plus d'un an. La mortalité générale de 0 à 1 an a été de 3,9 % chez les vaccinés, contre 3,1 % chez les témoins; aucun enfant n'avait été séparé. Les résultats obtenus sont les suivants :

	1re année	2e année
Nombre des enfants témoins.....	70	53
» » vaccinés.....	128	97
Cuti-réaction positive, témoins.....	57,8 °/₀	67,5 °/₀
» » vaccinés.....	45,8	67
Morbidité tuberculeuse, témoins...	17,2	24,5
» » vaccinés...	5,5	4
Mortalité tuberculeuse, témoins....	10	18,9
» » vaccinés ...	2,5	2,1

L'effet de la vaccination est encore plus frappant lorsqu'on compare des groupes identiques selon la nature de la contagion et le degré de prophylaxie réalisée à domicile ; ainsi, pour les enfants exposés à une contagion massive et vivant dans les pires conditions de prophylaxie, les résultats sont :

	Témoins	Vaccinés
Mortalité tuberculeuse, 1re année ..	50 °/₀	4,8 °/₀
» » 2e année ..	71 »	7,1 »

Ce qui est surtout important à retenir, c'est que dans cette catégorie, chez les témoins, la mortalité a été égale à la morbidité, donc tous les enfants qui sont tombés malades ont fait des formes graves et mortelles, tandis que chez les vaccinés, pour une morbidité de 21,4 %, la mortalité n'a été que de 7,1 %. Les auteurs insistent sur la nécessité de vacciner *tous* les nouveau-nés, car même à Amsterdam, où la prophylaxie est très bien organisée et les dispensaires très actifs, presque tous les enfants au-dessous d'un an, qui étaient morts de tuberculose, avaient été contaminés par des tuberculeux dont la maladie n'avait été diagnostiquée qu'après la mort de l'enfant.

Kereszturi, Park et collaborateurs divisent les enfants vaccinés par eux en trois groupes, selon qu'il s'agit de : 1° contact avec une tuberculose ouverte; 2° contact avec une tuberculose fermée; 3° sans contact. La mortalité par tuberculose au cours de la première année a été :

	Vaccinés	Témoins
Ier groupe	5,3 °/₀	23,5 °/₀
IIe »	0 »	2,5 »
IIIe »	0 »	0 »

Dans un travail paru en 1934, ils communiquent les résultats des observations suivies de 1926 à 1932. Ils avaient vacciné 435 enfants vivant en milieu tuberculeux, en partie par voie buccale, la majorité cependant par voie sous-cutanée. Sur les vaccinés par voie parentérale, aucun n'est mort de tuberculose; chez ceux vaccinés par voie buccale il y a eu 2 morts (0,9 %). Chez les témoins, avec contact, la catégorie la plus favorisée a donné encore une mortalité de 2,8 % par tuberculose. Chez 95 enfants qui, au cours de la première année, ont été en contact avec une tuberculose ouverte, la mortalité tuberculeuse a été de 1,8 % chez les vaccinés, contre 9,7 % chez les témoins.

En 1936, ces mêmes auteurs ont publié un travail rapportant le résultat des vaccinations pratiquées non seulement chez les nouveau-nés, mais aussi chez des enfants âgés ne réagissant pas à la tuberculine.

Voici ces résultats :

Groupes étudiés	N° des observations	Mortalité tuberculeuse		Mortalité par autres causes		Contrôle par nécropsie
		T.	%	T.	%	%
I. Enfants vaccinés par voie digestive	269	3	1,1	26	9,7	44
II. Enfants vaccinés par voie parentérale	421	3	0,7	12	2,8	80
III. Enfants témoins connus dès la naissance	345	9	2,6	20	5,7	52
VI. Enfants non connus dès la naissance, avec Mantoux négatif lors du premier examen	410	11	2,7	17	4,1	36

Le groupe III représente le contrôle du groupe I, et le groupe IV du groupe II. Il en résulte que les enfants vaccinés par voie buccale ont donné une proportion de morts par tuberculose moitié moindre que les non-vaccinés, et ceux vaccinés par voie parentérale, une proportion de trois quarts inférieure à celle des non-vaccinés.

Des résultats entièrement concordants sont enregistrés aussi par les auteurs suivants, pour la mortalité tuberculeuse au cours de la première année : Prokopowicz-Wierzbowska (Varsovie): vaccinés, 4 %; témoins, 14,6 %. Aronson et Dannenberg (Philadelphia) : vaccinés, 2,4 %; témoins, 11,94. Naeslund (province de Norbotten) : vaccinés, 0,1 %; témoins, 0,5 %. Querengal des Essarts et C. de Saint-Brice (Brest) : vaccinés, 3,2 %; témoins,

9,10. J. Zeyland et Piaseska-Zeyland (Posnan) : morbidité tuberculeuse, 11 % chez les vaccinés, contre 38 % chez les témoins; mortalité: vaccinés, 2 %; témoins, 6 %. Saye (Barcelone) : vaccinés, 2,5 %; témoins, 10,2 %. Ce dernier auteur fait encore très justement remarquer qu'une nouvelle preuve de l'efficacité de la vaccination s'impose lorsque, ainsi qu'il l'a fait lui-même, et par la suite Hensius v. den Berg et Querengal des Essarts, on compare dans une même famille à contact connu le sort des enfants vaccinés et non vaccinés, et l'on constate qu'au bout de 4, 5, 6 ans, les enfants survivants sont seulement, ou presque uniquement, les vaccinés.

Nous ne prolongerons plus la liste de ces témoignages, nous en avons cité les plus importants par le nombre des observations, la précision de la méthode, l'autorité des auteurs, en en omettant peut-être de tout aussi significatifs.

Aussi nos résultats, en venant s'ajouter à tous ceux que nous avons cités, se trouvent corroborés dans leur valeur et leur précision et viennent s'engrener dans la chaîne des milliers d'observations sur lesquelles se fonde à ce jour la certitude de l'action protectrice exercée par le B. C. G., et l'impressionnante réduction de la mortalité tuberculeuse chez l'enfant vacciné vivant en milieu contaminé.

MORTALITÉ GÉNÉRALE ET PAR TUBERCULOSE CHEZ LA TOTALITÉ DES VACCINÉS (32.509)

Sur la totalité des enfants vaccinés avec et sans contact tuberculeux (32.509), nous avons eu la mortalité générale et par tuberculose suivante :

	1re année	2e année	3e année
	‰	‰	‰
Mortalité générale	153,6	44,5	14,31
» par tuberculose exclue	147,4	40,7	13,4
» » possible.....	4,9	2,9	0,6
» » probable.....	1	0,4	0,1
» » certaine	0,3	0,5	0,3

Un premier fait à retenir est celui que la mortalité générale des enfants de 0 à 1 an qui, pour la ville de Bucarest, est de 167 ‰ (moyenne des années 1933, 1934 et 1936), n'est chez les vaccinés que de 153 ‰.

Ensuite et toujours en tenant compte de la mortalité par tuberculose certaine et probable, il est intéressant de comparer la mortalité par tuberculose calculée par 1.000 enfants vivants au cours des trois premières années, ainsi qu'elle a été établie pour la Prusse au cours des années où la mortalité tuberculeuse générale dans ce pays était approximativement la même que celle que nous avons en ce moment en Roumanie (Gottstein : *Epidemiologie der Tuberkulose*, p. 42), avec la même mortalité aux mêmes âges chez les vaccinés.

	Mortalité générale par tbc. p. 10.000	Mortalité tbc. de 0-1 an p. 1.000	Mortalité tbc. de 1-2 ans p. 1.000	Mortalité tbc. de 2-3 ans p. 1.000
Prusse, 1886 : hommes.....	34,9	4,46	3,46	2,05
» » femmes.....	28,2	3,39	3,47	1,95
Prusse, 1896 : hommes.....	24,1	3,83	2,93	1,36
» » femmes.....	20	3,21	2,76	1,45
Bucarest, 1936.....	24,1 (vaccinés)	1,3	0,9	0,4

La mortalité tuberculeuse des mêmes groupes d'âge est donc chez les vaccinés un tiers (pour la première année), et un quart seulement pour les deux autres années, de ce qu'elle était chez les non-vaccinés d'une population à mortalité tuberculeuse générale de même importance; autre témoignage tout aussi démonstratif, pensons-nous, de l'incontestable efficacité de la vaccination.

LE SORT ULTÉRIEUR DES VACCINÉS DE 0 A 10 ANS

Les données que nous présentons ne se rapportent pas seulement au calcul de la mortalité tuberculeuse, mais, à la suite d'un travail de M. Nasta, T. Veber, M. Blechmann et R. Patroianu, nous avons des informations sur un certain nombre d'enfants vaccinés, en état de santé apparente de 0 à 10 ans, étudiés au point de vue de leurs réactions immunologiques, ainsi que des lésions latentes témoignant d'une imprégnation tuberculeuse plus ou moins importante.

Il s'agit de 397 enfants de 0 à 10 ans dont 182 vaccinés à contact tuberculeux, 117 témoins non vaccinés à contact tuberculeux, ainsi que 98 vaccinés sans contact. Nous avons pratiqué chez tous ces enfants l'intradermo-réaction à la tuberculine à la dilution de 1/10.000, ainsi que l'examen clinique et radiologique.

Les réactions à la tuberculine ont été groupées selon leur intensité en faibles, moyennes et intenses; les images radiologiques ont

été classifiées selon les catégories suivantes : *a)* images normales; *b)* épaississements hilaires; *c)* ganglions calcifiés; *d)* complexus primaires; *e)* complexus primaires et séquelles parenchymateuses; *f)* adénopathies évolutives; *g)* lésions parenchymateuses évolutives. Les résultats ont été groupés selon les catégories suivantes : de 0-1 an; de 1-3 ans, de 3 à 6 et de 6 à 10.

Voici le résultat de ces recherches :

A. Vaccinés sans contact tuberculeux. — Ce groupe comprend 98 enfants de 0 à 10 ans répartis selon l'âge comme suit :

De 0- 1 an	27
1- 3 ans	26
3- 6 »	23
6-10 »	22

Au point de vue de l'allergie tuberculinique, nous constatons dans ce groupe que la plus grande partie des réactions positives est représentée par les réactions de faible intensité, et cela à tous les âges, mais particulièrement chez les enfants entre 0 et 1 an, et nous fait supposer qu'elles sont dues en bonne partie à l'allergie vaccinale. Un autre fait intéressant, c'est que les réactions d'intensité moyenne subissent un accroissement appréciable après la sixième année, à la suite, probablement, d'infections virulentes moins intenses contractées en dehors du milieu familial. Enfin les réactions intenses manquent complètement dans ce groupe.

Ces résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Age	N° des cas	Réactions négatives		Réactions positives					
				Faibles ±		Moyennes ++		Intenses +++	
		T.	°/₀	T.	°/₀	T.	°/₀	T.	°/₀
0- 1 an..	27	10	37	14	52	3	11	—	—
1- 3 ans.	26	19	73	6	23	1	4	—	—
3- 6 » .	23	10	43	11	48	2	9	—	—
6-10 » .	22	5	23	11	50	6	27	—	—
Total...	98	44	45	42	43	12	12	—	—

Total des réactions positives..... 53 °/₀
» » négatives..... 45 »

Pour ce groupe de 98 observations, nous avons pratiqué 61 examens radiologiques (scopies et en partie graphies). Comme résultat global, nous avons trouvé 62 % d'images normales, contre 38 % d'images anormales comprenant presque exclusivement

Age	N° des cas	Images normales		Images anormales													
				Hiles épaissis		Ganglions calcifiés		Compl. prim. calc.		Compl. prim. + calc.		Adéno-pathies		Lésions évolu-tives	
		T.	%	T.	%	T.	%	T.	%	T.	%	T.	%	%
0- 1 an	5	3	60	2	40	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1- 3 ans	16	9	56	7	44	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3- 6 »	19	15	70	3	16	1	5	—	—	—	—	—	—	—
6-10 »	21	11	52	9	43	1	5	—	—	—	—	—	—	—
Total	61	38	62	21	35	2	3	—	—	—	—	—	—	—

Images normales..... 62 %
» anormales..... 38 »

des épaississements des hiles, que nous ne considérons comme dues à une cause spécifique, comme nous verrons plus loin, que lorsqu'elles coïncident avec une réaction à la tuberculine d'intensité moyenne (++), ce qui dans notre groupe n'était le cas presque que pour les enfants au-dessus de 6 ans. Excepté deux cas, l'un chez un enfant au-dessous de 6 ans, et un autre chez un enfant au-dessus de 6 ans, chez aucun vacciné sans contact bacillifère, nous ne trouvons des images anormales d'un caractère de spécificité plus accusée : complexe primaire avec ou sans séquelles, adénopathies, etc. Il est intéressant — et cela non seulement par rapport à la vaccination antituberculeuse, mais en ce qui concerne le mécanisme de l'infection tuberculeuse chez l'enfant en général — que chez ces enfants, chez lesquels il n'y a pas eu de contagion familiale, mais chez qui l'infection s'est produite généralement plus tard (après 6 ans, ainsi que le prouve la fréquence des réactions de moyenne intensité, apparaissant surtout après cet âge), nous ne rencontrons aucun des aspects radiologiques propres aux lésions tuberculeuses évolutives, ni même aux séquelles de quelque importance, calcifications ganglion-

naires ou parenchymateuses. Fort probablement, dans ces cas d'infection tardive et plus discrète, le bacille greffé sur l'organisme n'a déterminé que de minimes réactions qui n'ont pas abouti à la caséification, mais ce sont arrêtées au stade exsudatif et ont évolué soit vers la résolution totale, soit tout au plus vers la cicatrisation fibreuse.

Le résultat de ces examens radiologiques est exposé dans le tableau ci-contre.

B. Vaccinés avec contact tuberculeux. — Ce groupe comprend 182 enfants de 0 à 10 ans répartis selon l'âge de la manière suivante :

De 0- 1 an	13	enfants.
1- 3 ans	43	»
3- 6 »	82	»
6-10 »	44	»

Tous ces enfants avaient été vaccinés et revaccinés aux âges correspondants et exposés tous à un contact tuberculeux certain, continu et massif.

La proportion des réactions positives est de 73 % en comparaison du 55 % que nous avions trouvé chez le groupe précédent. Les réactions négatives sont moins fréquentes dans toutes les catégories et surtout dans le groupe de 3 à 6 ans; les réactions d'intensité moyenne commencent à augmenter à partir de 3 ans; enfin les réactions très intenses qui n'existaient pas chez les vaccinés sans contact apparaissent à partir d'un an et au-dessus. Les réactions moyennes et intenses se répartissent à peu près également pour tous les âges, ce qui prouve que l'infection est familiale et par conséquent souvent très précoce.

Dans le tableau suivant, ces résultats sont exposés en détail :

Age	N° des cas	Réactions négatives		Réactions positives					
				Faibles ±		Moyennes ++		Intenses +++	
		T.	°/o	T.	°/o	T.	°/o	T.	°/.
0- 1 an..	13	4	31	6	46	2	15	1	8
1- 3 ans.	43	16	37	12	28	7	16	8	19
3- 6 » .	82	16	20	28	34	20	24	18	22
6-10 » .	44	13	25	11	30	8	18	12	29
Total...	182	49	27	57	31	37	20	29	22

Réactions négatives..... 27 °/o
» positives..... 73 »

Âge	N° des cas	Images normales		Images anormales															
				Hiles épaissis		Ganglions calcifiés		Compl. prim. calc.		C. p. c. + séq.		Adénopathies		Lésions évolutives	
		T.	°/o	T.	°/o	T.	°/o	T.	°/o	T.	°/o	T.	°/o	T.	°/o
0- 1 an	13	9	69	1	8	1	8	—	—	1	8	1	7	—	—
1- 3 ans	35	27	73	4	11	2	6	—	—	1	3	1	3	—	—
3- 6 »	73	43	59	18	21	6	8	1	1	2	3	3	4	—	—
6-10 »	43	22	51	10	23	3	7	1	2	4	10	3	7	—	—
Total	164	101	62	33	20	12	7	2	1	8	5	8	5	—	—

Images normales..... 62 °/o
» anormales..... 38 »

Sur ces 182 enfants vaccinés à contact tuberculeux, nous avons pratiqué 164 examens radiologiques, avec un pourcentage de 62 % images normales, contre 38 % images anormales. Parmi ces dernières apparaissent maintenant les calcifications ganglionnaires, les complexus primaires calcifiés avec ou sans séquelles parenchymateuses, un cas entre 0-1 ans, un autre entre 1-3 ans, leur fréquence augmentant à partir de 3 ans; les adénopathies, beaucoup moins nombreuses, sont réparties de la même manière que les complexus primaires, mais moins fréquentes. Il est à relever que sur ces 182 enfants de tous âges, nous ne rencontrons, à aucun âge, des images traduisant l'existence des lésions parenchymateuses de nature tuberculeuse, en évolution.

Ces résultats sont exposés dans le tableau ci-contre.

C. NON VACCINÉS AVEC CONTACT TUBERCULEUX. — Cette dernière catégorie comprend 117 observations d'enfants de 0 à 10 ans répartis selon l'âge comme suit :

De 0- 1 an	4
» 1- 3 ans	9
» 3- 6 »	22
» 6-10 »	45
» 10-18 »	37

Le nombre des enfants de 0 à 3 ans est très réduit dans ce

groupe, la vaccination se pratiquant sur une grande échelle, et particulièrement dans les milieux tuberculeux et surtout dans les dernières années, ce qui fait qu'il est assez malaisé de trouver des témoins non vaccinés vivant en contact tuberculeux.

La proportion totale des réactions positives est, dans ce groupe, de 80 % contre 73 % (nous n'avons tenu compte dans ces calculs que des 80 témoins de 0-10 ans, en omettant ceux d'un âge supérieur, comme faisant partie d'un groupe qui n'est pas représenté chez les vaccinés) que nous avions trouvés chez les vaccinés avec contact; mais ce qui est particulièrement intéressant, c'est que cette différence porte surtout sur les réactions intenses (+++), et cela à tous les âges. Ainsi nous avons :

	Réactions intenses +++	
	Vaccinés à contact	Non vaccinés à contact
0- 3 ans.....	27 °/₀	56 °/₀
3- 6 »	22 »	36 »
6-10 »	27 »	40 »

Il est d'autre part intéressant de remarquer qu'aussi bien chez les vaccinés que chez les témoins avec contact tuberculeux, la proportion des réactions positives n'augmente plus au-dessus de 6 ans; elle se trouve être même, entre 1-3 ans, presque aussi forte

Age	N° des cas	Réactions négatives		Réactions positives					
				Faibles		Moyennes		Intenses	
		T.	°/₀	T.	°/₀	T.	°/₀	T.	°/₀
0- 1 an .	4	2	50	2	50	—	—	—	—
1- 3 ans.	9	1	11	2	22	1	11	5	56
3- 6 » .	22	3	14	10	45	1	5	8	36
6-10 » .	45	10	22	11	25	6	13	18	40
Total de 0-10 ans.	80	16	20	25	31	8	10	31	38
Réactions négatives..... 20 °/₀									
» positives..... 80 »									
10-18 ans.	37	8	22	8	22	6	16	15	40
Total de 0-18 ans.	117	24	21	33	28	14	12	45	39
Réactions négatives..... 21 °/₀									
» positives..... 79 »									

Age	N° des cas	Images anormales																	
		Images normales		Hiles épaissis		Ganglions calcifiés		Compl. prim. calc.		Compl. prim. + séq.		Adénopathies		Lésions évolutives	
		T.	%	T.	%	T.	%	T.	%	T.	%	T.	%	T.	%
0- 1 an	3	1	33	—	—	—	—	—	—	—	—	2	67	—	—
1- 3 ans	9	3	34	1	11	2	22	1	11	—	—	1	11	1	11
3- 6 »	15	6	40	2	13	2	13	—	—	4	27	1	7	—	—
6-10 »	38	21	55	3	8	2	5	4	11	2	5	4	11	2	5
10-18 »	32	15	47	7	22	—	—	1	3	1	3	6	19	2	6
Total	97	46	48	13	13	6	6	6	6	7	7	14	13	5	5

Images normales..... 48 °/o
» anormales..... 52 »

(36 %) qu'entre 6-10 ans (40 %) et même qu'entre 10-18 ans (40 %).

Ce fait démontre que l'infection virulente, comme il fallait d'ailleurs s'y attendre, étant d'origine familiale est très précoce, ce qui explique aussi pourquoi nous trouvons la plus grande proportion (56 %) de réactions intenses dans le groupe d'âge de 1-3 ans.

Le tableau qui précède, page 27, contient ces résultats en détail.

Sur ces 117 enfants, nous avons pratiqué 97 examens radiologiques, en trouvant une proportion de 52 % d'images anormales pour 48 % d'images normales. Ce qui nous semble surtout digne d'intérêt, c'est que, tandis que dans le groupe des vaccinés avec contact, la plus grande partie des images anormales est représentée par des épaississements des hiles, au nombre de 33, qui, ainsi que nous l'avons dit plus haut, sont loin d'avoir un caractère de spécificité, par rapport au 27 cas seulement à images spécifiques, chez les non-vaccinés, les épaississements hilaires ne sont qu'au nombre de 13 par rapport aux autres modifications, toutes de nature spécifiquement tuberculeuse, calcifiées, latentes ou évolutives.

Nous y relevons particulièrement la grande fréquence des adénopathies, une grande proportion de complexus primaire avec ou sans séquelles parenchymateuses, enfin la présence d'images traduisant l'existence de processus parenchymateux évolutifs, confirmés par le diagnostic clinique, et qui faisaient complètement défaut dans les deux groupes précédents d'enfants vaccinés avec ou sans contact tuberculeux.

Le tableau ci-contre expose ces résultats.

De ces recherches, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

La sensibilité à la tuberculine, éprouvée par l'intradermo-réaction à la tuberculine à 1/10.000, est due, chez les enfants vaccinés, en bonne partie à l'allergie déterminée par la vaccination. Cette sensibilité cependant est peu intense; les enfants ne répondent à l'intradermo-réaction que par des réactions de faible ou rarement de moyenne intensité, jamais par des réactions intenses. Ces dernières se rencontrent seulement chez les enfants à contact tuberculeux connu, ce qui prouve qu'elles sont bien dues à la surinfection virulente. Dans ces conditions, il faut admettre qu'une intradermo-réaction intensément positive, à la dilution de 1/10.000, garde toute sa valeur diagnostique et peut être considérée comme un témoin de la surinfection virulente.

Chez les enfants vaccinés, à contact tuberculeux, la proportion générale des réactions positives, 73 %, aussi bien que, et surtout, la proportion des réactions intensément positives, 22 %, est de beaucoup inférieure à celle que l'on trouve chez les non-vaccinés à contact, où nous avons eu 79 % de réactions positives avec 39 % de réactions fortes. Cette différence persiste à tous les âges.

Chez les deux catégories d'enfants, avec contact, la proportion des réactions intenses atteint son maximum à trois ans, et se maintient ensuite à un niveau sensiblement égal, ce qui prouverait que, dans les cas de contagion familiale, l'infection aurait généralement lieu au cours des trois premières années.

Chez les vaccinés sans contact tuberculeux, les réactions d'intensité moyenne, donc qui pourraient être attribuées à une surinfection virulente, quoique d'une gravité fort probablement encore atténuée par la vaccination, se rencontrent avec une certaine fréquence à peine à partir de la sixième année, et en aucun cas n'avons-nous rencontré dans cette catégorie, jusqu'à l'âge de dix ans, de réaction intensément positive.

La fréquence des images radiologiques anormales en général, mais surtout de celles ayant un certain caractère de spécificité

tuberculeuse, est beaucoup plus grande chez les témoins que chez les vaccinés avec contact et presque nulle chez les vaccinés sans contact. Il est surtout important de retenir le fait que nous n'avons rencontré aucune lésion parenchymateuse évolutive sur 182 observations de vaccinés avec contact, contre 5 cas de pareilles lésions chez les 117 témoins avec contact (4,3 %).

Ces résultats confirment, sur un plus grand nombre d'observations et une plus longue durée d'observation, ceux publiés en 1934 et 1936 par NASTA, VEBER, BLECHMANN et PAPAZOL sur ce même sujet. Ils sont en parfaite concordance avec ceux de tous les auteurs qui en ont fait l'étude.

Ainsi SAYE, de ses observations recueillies pendant les années 1924-1931, à Barcelone, trouve aussi que les réactions hyperergiques chez les vaccinés sont l'expression de l'infection virulente, et, d'après l'ensemble de ces observations, est porté à admettre que l'enfant vacciné n'est réceptif aux surinfections virulentes que beaucoup plus tard que l'enfant non vacciné. Pour ce qui est de la fréquence des processus pathologiques de nature tuberculeuse, il trouve que chez les enfants exposés à la contagion massive, la proportion des lésions tuberculeuses constatées a été, la première année, trois fois plus élevée chez les non-vaccinés et, dans la deuxième année, plus de deux fois plus élevée sur un total de 240 enfants vaccinés et de 254 non vaccinés. Cette différence se maintient pour les années suivantes, comme il résulte du tableau ci-joint donnant la proportion d'images radiographiques anormales chez ces deux catégories :

Age	N° d'observations	Vaccinés	Nombre d'observations	Non vaccinés
0 - 1 an	240	2,91 °/₀	254	10,2
1 - 2 ans	164	6,7	164	13,4
2 - 3 »	110	5,4	117	11,1
3 - 4 »	81	4,9	65	27,6
4 - 5 » .. .	54	5,5	41	26,8
5 - 6 »	28	3,5	19	36,8

Il ressort donc qu'après la deuxième année, pendant laquelle la morbidité a atteint chez les vaccinés son maximum, on assiste à une décroissance de celle-ci, tandis que, chez les non-vaccinés, elle continue à augmenter, la disproportion atteignant son plus haut degré vers la sixième année, avec 3,5 % chez les vaccinés contre 36,8 % chez les non-vaccinés.

Poursuivant, avec WEILL-HALLÉE, ces recherches cette fois sur des vaccinés, jusqu'à l'âge de 15 ans, ces auteurs ont pu se con-

vaincre que cet avantage des vaccinés se maintenait pendant toute cette période; en effet, tandis que, chez les vaccinés, ils ont constaté 1,5 % de formes de tuberculose ganglio-pulmonaire probablement active, chez les non-vaccinés, la proportion était de 6,3 %. Le complexe primaire qui, chez les vaccinés non exposés à une contagion connue, n'a été observé dans aucun cas, ce qui concorde exactement avec nos observations, chez les non-vaccinés, ils l'ont trouvé dans 11,6 % des cas. Enfin les autres images de tuberculose pulmonaire inactive, nodulaire, parenchymateuse, ou de sclérose localisée, ont été observées dans la proportion de 7,2 % chez les vaccinés et de 37,2 % chez les témoins.

On trouve la même différence lorsqu'on compare la proportion des cas de tuberculose ganglio-pulmonaire inactive, probablement active, ouverte et résiduelle dans les deux groupes d'enfants, nés en milieux apparemment sain et cependant exposés à la contagion « naturelle » imprévue. Les signes radiographiques de tuberculose pulmonaire inactive, chez les vaccinés de ce groupe, ont été observés dans 5,4 % des cas et, chez les témoins, dans 33,7 %. Le seul cas (1,3 %) de tuberculose probablement active, observé chez les vaccinés, a été d'origine ganglionnaire, tandis que chez les non-vaccinés, il y a eu 2 ganglionnaires et 5 parenchymateux.

Après l'étude radiologique de 881 enfants pour lesquels ils ont pratiqué 2.900 radiographies, Kereszturi, Park et Logie arrivent aux conclusions suivantes : « Seulement 4 % des enfants vaccinés avec des réactions positives à la tuberculine ont montré des images parenchymateuses anormales, tandis que la proportion de ces images, chez les non-vaccinés également allergiques, a été de 32 %, et l'on doit tenir compte du fait que la majorité des enfants vaccinés sont devenus allergiques par le B. C. G. même, et non par une infection exogène. Il est intéressant de signaler le fait que, tandis que, dans le groupe d'enfants non vaccinés (464), nous avons observé 4 cas d'infiltration primitive récente et 13 cas de foyer primitif (calcifié et 9 fois des nodules péribronchiques calcifiés), chez un nombre analogue d'enfants vaccinés au B. C. G., un seulement a montré une image définie de ganglion péribronchique avec calcification et aucun n'a présenté de foyer pulmonaire calcifié typique.

LA VACCINATION PAR VOIE PARENTÉRALE

Tous nos résultats, ainsi que ceux d'une bonne part des auteurs que nous avons cités au cours de notre travail, ont été obtenus avec la vaccination par voie buccale; mais comme déjà parmi ces dernières observations on a pu s'apercevoir, certains auteurs ont adopté, à côté de cette voie, aussi la voie parentérale.

Plusieurs avantages évidents plaident en faveur de la généralisation de cette méthode, à savoir la certitude que le vaccin a pénétré dans l'organisme, ce qui avec l'ingestion n'est pas toujours le cas, un vomissement inaperçu pouvant facilement éliminer précocement le vaccin à peine ingéré, et en second lieu l'apparition bien plus précoce et constante de l'allergie, qui, même si elle n'est pas considérée par tous les auteurs comme un facteur essentiel de l'immunité, n'en est pas moins un témoin précieux de celle-ci et par conséquent peut permettre d'apprécier avec une certaine précision le moment où il n'y aura plus lieu à exiger un isolement aussi rigoureux du nouveau-né.

En particulier, lorsqu'il s'agit de la vaccination de nouveau-nés vivant dans un milieu gravement contaminé et surtout pour la vaccination ou revaccination aux époques suivantes de la vie, la vaccination par voie parentérale est tout à fait indiquée.

L'expérience de Weill-Halle, Saye, Wallgreen, Heynsius, v. den Berg, Chaussinand, Kereszturi et Parck a amplement prouvé l'innocuité de cette application du vaccin. Que ce soit la voie intradermique ou celle sous-cutanée, en une seule ou en deux injections simultanées, ainsi que le recommandent et Chaussinand et Weill-Halle, avec des doses de 1/50-1/10 de milligramme de B. C. G., ce ne sont que des petits abcès froids qui, encore que de manière inconstante, représentent la seule complication propre à cette voie d'application.

L'expérience que nous avons en Roumanie de la vaccination par voie sous-cutanée de plusieurs centaines de soldats, non réagissant à la tuberculine, ainsi que de nouveau-nés, en nombre plus réduit, a pleinement confirmé cette inocuité, et c'est avec la plus grande confiance dans une amélioration de l'efficacité de la méthode que nous envisageons pour l'avenir une extension plus grande de ce mode d'application.

AVENIR DE LA MÉTHODE. CONCLUSIONS

Les faits que nous venons de présenter confirment en ceci les conclusions de tous ceux qui ont appliqué la vaccination et en ont suivi avec toute l'objectivité possible les résultats; apportent, pensons-nous, un témoignage irréfutable de l'incontestable efficacité de la vaccination du nouveau-né, se traduisant par une très importante baisse de la mortalité, au cours des premières années chez les enfants vivant en milieu contaminé.

Mais déjà nous pouvons entrevoir, grâce à l'observation de ces enfants au cours des années suivantes, allant jusqu'à l'adolescence, que ce bénéfice a une portée plus grande et que non seulement immédiatement à la suite de la vaccination, mais même dans un avenir un peu plus éloigné, le pronostic des vaccinés est plus favorable que celui des témoins.

Pouvons-nous espérer que la vaccination, telle qu'on l'applique maintenant aux nouveau-nés, et surtout en lui donnant une plus grande extension en l'appliquant aussi à d'autres âges, pourra prendre une place importante dans la prophylaxie de la tuberculose ?

Des résultats encourageants, tels que ceux de Heimbeck à Oslo, par la vaccination des infirmières non réagissantes à la tuberculine, semblent plaider en ce sens.

Pour répondre à cette question, qu'il nous soit permis de passer en revue quelques-unes des données les plus récentes qui sont venues nous apporter d'importants éclaircissements concernant la pathogénie de la tuberculose.

Les épidémiologistes de la tuberculose ont été frappés par le fait que de nos jours, grâce à la baisse considérable de l'endémie tuberculeuse qui s'est produite dans ces dernières décades, le nombre des habitants des villes et surtout des villages qui arrivent à l'âge adulte sans avoir été infectés augmente tous les ans.

D'autre part, depuis que l'examen en séries de différentes collectivités est entré dans la pratique courante, les cliniciens ont eu de plus en plus l'occasion de suivre, sur de nombreux individus qui auparavant avaient été trouvés non réagissants à la tuberculine, et le moment où l'infection s'est produite et les conséquences de celle-ci pour l'organisme.

L'ensemble de ces observations, les conclusions qu'on en peut tirer, et les suggestions et discussions auxquelles elles peuvent se

prêter, ont fait l'objet d'importants rapports, co-rapports et commentaires à la dernière réunion de l'Union internationale contre la Tuberculose, tenue à Lisbonne.

Ce qui, de toute cette documentation et des discussions qui s'en sont suivies est à retenir, c'est que la primo-infection peut se produire à n'importe quel âge, qu'à n'importe quel âge elle peut déterminer la maladie, mais que, malgré tout, certains âges semblent les plus dangereux à ce point de vue, c'est-à-dire la première enfance, l'adolescence et l'âge du jeune adulte. Ce sont les âges où la morbidité et la mortalité sont les plus fortes, et cela non seulement pour ceux qui s'infectent récemment à ce moment, mais aussi bien pour ceux qui, ayant été infectés au cours des premières années de la vie, subissent en ce moment des réveils de leur infection qui de latente devient active et évolutive.

C'est donc, comme l'a très justement fait ressortir le professeur Bezançon, à ces périodes qu'il s'agit d'éviter le plus possible les causes de contagion. Mais, comme celle-ci n'est pas toujours évitable, il faut mettre les individus appartenant à ces âges dans les conditions d'hygiène les plus favorables pour que l'infection tuberculeuse bénigne ne se transforme pas en tuberculose maladie.

A cet effet, et en dehors des mesures d'hygiène générale, le professeur Bezançon recommande pour les groupes particulièrement exposés, infirmières, étudiants en médecine, etc., la vaccination par le B. C. G., que le professeur Sayé préconise pour tous les non-réagissants à la tuberculine. Rien ne s'opposerait et au contraire tout plaide en faveur de la généralisation de la méthode à toutes les collectivités comprenant des individus qui n'ont pas encore subi l'infection, et qui sont à un des âges critiques où celle-ci risquerait le plus de prendre une allure grave; universités, lycées, recrues, apprentis, formations prémilitaires, etc.

Mais, dirait-on, cela ne ferait qu'empêcher temporairement que l'infection soit suivie à plus ou moins brève échéance de la maladie tuberculeuse. Car la prémunition vaccinale n'empêchant pas que l'infection se greffe sur l'organisme, elle ne pourra pas non plus empêcher que plus tard, à l'occasion de circonstances défavorables diminuant la résistance de l'organisme, cette ancienne infection ne reprenne pas une marche évolutive et donne lieu à la maladie. D'autre part, l'état de résistance conféré par la vaccination n'étant pas de durée illimitée, une fois cette résistance disparue, l'organisme se trouverait à nouveau sans défense devant une nouvelle infection au cas où il ne l'aurait pas contractée pendant la période de prémunition.

A la première de ces objections, nous répondrons qu'étant donné qu'il y a incontestablement des périodes d'âge d'extrême réceptivité pendant lesquelles les infections sont particulièrement dangereuses, il est déjà assez important, et croyons-nous même suffisant, pour la grande majorité des individus, de la mettre en meilleur état de résistance pendant ces époques.

Quant à la seconde objection, qui est aussi celle que récemment Wallgren vient de faire à la méthode, car tout en lui reconnaissant son efficacité pour la protection du nouveau-né, il déduit de la brève durée de cette immunité son peu d'importance pour la protection de l'individu aux âges suivants, nous croyons, dans ce qui suit, pouvoir apporter certains arguments capables d'en prouver la fragilité.

Nous croyons qu'un assez grand nombre de faits, dont nous allons citer quelques-uns, démontrent que le pronostic éloigné de la tuberculose, et à n'importe laquelle des périodes de réceptivité, est pour une bonne part en fonction de la plus ou moins grande gravité de la primo-infection, ce qui revient à dire que les infections contractées pendant la première enfance, et probablement aussi pendant l'adolescence et l'âge du jeune adulte, sont celles dont les conséquences sont le plus à craindre non seulement pour l'avenir immédiat, mais aussi bien pour l'avenir éloigné de l'individu.

Il y a d'abord l'expérience, on pourrait dire millénaire, puisque du plus loin qu'on se souvienne et que nous soient parvenus des témoignages écrits, la tuberculose a été connue des hommes. Cette expérience nous enseigne avec une unanimité vraiment frappante que les enfants des tuberculeux sont particulièrement enclins à devenir tuberculeux. Et si nous tenons compte du fait que jusqu'à des temps assez récents la tuberculose infantile n'était pas connue, et que généralement il s'agissait de la tuberculose de l'adulte, il ressort que cette expérience affirme que la tuberculose de l'adulte est pour une bonne part, si pas pour la plus grande, la conséquence de la contagion contractée pendant la première enfance, puisque l'âge de la plus grande fréquence de la tuberculose des parents, l'âge jeune, coïncide généralement avec l'âge de la première enfance de leurs descendants.

Nous devons d'autre part à Ostenfeld et Kjer Petersen, de Copenhague, une démonstration précise de cette thèse. Ces auteurs ont pu démontrer que la mortalité tuberculeuse jusqu'à la cinquième année était nettement en fonction de la précocité, et dans ce cas précocité veut dire gravité, avec laquelle l'infection a eu lieu.

Toujours dans le même ordre de faits, il a les recherches statistiques d'Andvord pour la Norvège, qui démontrent que, pour chaque génération, il y a un étroit parallélisme entre la mortalité par tuberculose à l'âge de la première enfance et celle de l'âge du jeune adulte. La fréquence et l'intensité de la contagion à la première de ces périodes est donc un facteur dont les effets se font ressentir à la seconde période de grande morbidité.

Très intéressants sont aussi les faits rapportés par Schroder à la réunion de Lisbonne. Cet auteur a soumis annuellement à l'épreuve par la tuberculine un groupe d'enfants d'âge scolaire pendant les huit années 1912 à 1920, et a suivi leur sort ultérieur jusqu'en 1936. A ce moment, sur tous les tuberculeux connus aux dispensaires de la région, deux tiers provenaient de ceux qui à l'âge scolaire réagissaient déjà à la tuberculine. En tenant compte du fait que ceux-ci ne représentaient qu'un tiers de la population scolaire examinée, il en résulte que la minorité de ceux qui à l'âge scolaire étaient déjà infectés, avait donné la majorité de ceux qui à l'âge adulte étaient devenus tuberculeux. Précocité de l'infection équivaut donc aussi à gravité quant à l'avenir éloigné, car nous ne pouvons admettre que les deux tiers restants, qui à l'âge scolaire ne réagissaient pas à la tuberculine, n'aient pas entre temps et jusqu'à l'âge adulte subi le contact avec le bacille tuberculeux, ainsi que le témoigne l'augmentation croissante des réactions positives jusqu'à cet âge.

Enfin les faits rapportés par Weil-Halle, Saye et nous-mêmes, d'évolution considérablement plus favorable de l'infection tuberculeuse chez les vaccinés, non seulement pendant les premières années, mais jusqu'à la seconde enfance et l'adolescence, sont déjà un témoignage direct de la vérité de notre thèse, à savoir que le fait d'avoir diminué la gravité de l'infection, à un moment où la réceptivité est des plus grandes, a une répercussion favorable sur tout l'avenir de l'individu.

L'application de la vaccination au moment de ces périodes de réceptivité, c'est-à-dire au nouveau-né à un an et trois ans, et ensuite à tous les non-réagissants vers la fin des études primaires (9-10 ans), à l'adolescence (15-16 an), enfin à l'âge du jeune adulte, au début du service militaire, et de préférence par voie sous-cutanée, parce que plus efficace, contribuerait certainement à transformer mainte infection qui aurait pris un caractère de gravité, tant immédiate, qu'éloignée, en infection bénigne.

Systématisée de cette manière, le vaccination se réduit à une

pratique applicable, et nous pensons qu'on en obtiendrait un maximum de rendement avec le moindre effort possible.

Si celui-ci pouvait encore sembler trop grand, il n'y aurait qu'à penser à ce que coûtent aux collectivités les mesures de dépistage, isolement et traitement des tuberculeux, qui, même lorsqu'elles sont les plus complètes et les mieux organisées, nous réservent encore suffisamment de déboires quant à leurs résultats prophylactiques et thérapeutiques.

Le désir et le besoin de leur associer une nouvelle arme, sans bien entendu abandonner les anciennes, n'est que trop légitime, et l'application, ne serait-ce qu'à titre d'essai dans un pays ou une région déterminée, du projet que nous avons proposé, nous semble parfaitement justifiée, dans l'espoir d'arriver à une encore plus grande réduction d'un mal qui, quoi qu'on en dise, est encore, et malgré nos immenses efforts, un des fléaux les plus graves dont est affligée l'humanité.

BIBLIOGRAPHIE (1)

Cantacuzène (J.) et Jonescu-Mihaiesti : *Bull. de l'Académie de Médecine,* t. 99, 1928, p. 508.

Cantacuzène (J.), Ciuca (M.), Nasta (M.), Veber (T.) et Alexa (I.) : *Archives roumaines de Pathol. expérim. et Microbiologie,* t. 2, 1929, p. 131.

Cantacuzène (J.), Veber (T.) et Nasta (M.) : *Archives roumaines de Pathol. expérim. et de Microbiologie,* t. 2, 1933, p. 135.

Gottstein (A.) : *Allgemeine Epidemiologie der Tuberkulose.* Springer, Berlin, 1931.

Heynsius v. d. Berg et Aldershoff : *Revue de Phtisiologie,* t. 14, 1933, p. 55.

Kereszturi (C.) et Park (W.). : *American Rev. Tuberculosis,* t. 34, 1936, p. 437.

Procopowicz-Wiersbowska : *Revue de Phtisiologie,* t. 38, 1933, p. 35.

Aronson et Dannenberg : *Bull. Acad. Médecine,* t. 13, 1935, p. 583.

Naeslund (C.) : *Bull. Off. intern. Hygiène publique,* t. 27, 1935.

Querengal des Essarts et Saint-Brice : *Revue de la Tuberculose,* 1935, p. 642.

Zeyland (J.) et Piaseska-Zeyland : *Ann. Inst. Pasteur,* t. 54, 1935, p. 86.

Saye (L.) : *La tuberculose pulmonaire chez les sujets apparemment sains et la vaccination antituberculeuse.* Masson, Paris, 1938.

Nasta (M.), Veber (T.), Blechmann (M.) et Patroianu (R.) : *Revista Stiinţelor Medicale,* 1937, n° 4.

Nasta (M.), Veber (T.), Blechmann (M.) et Papazol (A.) : Volume *Hommage à la mémoire de J. Cantacuzène.* Masson, Paris, 1934, p. 527.

Id. : *Bull. Union intern. contre la Tuberculose,* v. 13, 1936, p. 139.

Saye (L.) et Weill-Halle (B.) : *Bull. Acad. Méd. Paris,* t. 118, 1937, p. 103.

Kereszturi (C.), Park (W.) et Logie (A.-J.) : *Transactions Thirty-first ann. meet. Nat. Tuberculosis Association,* 1935.

(1) Cette bibliographie ne contient que les travaux cités dans ce mémoire, et dans l'ordre où ils sont cités.

Weill-Halle (B.) et Maas (A.) : *Revue fr. de puériculture*, t. 4, 1936, p. 65.
Wallgren (A.) : *Acta tub. Scandin.*, t. 10, 1936, p. 321.
Chaussinand (R.) : *La vaccination contre la tuberculose par le B. C. G.* Doin, Paris, 1931.
Heimbeck : *Cblt. Tbkforschung*, t. 37, 1932, pp. 490-491 ; t. 40, 1934, p. 632.
Bezançon (F.) : *X^e Conf. Union intern. contre la Tuberculose*, Lisbonne, 1937, p. 357.
Ostenfeld et Kjer Petersen : *Zschrft. f. Tbkulose*, t. 62, 1931, p. 369.
Andword (K.-F.) : *Beitr. Klin. Tuberkulose*, t. 75, 1930, p. 552.
Schröder : *X^e Conf. Union intern. contre la Tuberculose*, Lisbonne, 1937, p. 364.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES LÉSIONS HISTOPATHOLOGIQUES DANS L'INFECTION EXPÉRIMENTALE DU *M. RHESUS* AU *PL. KNOWLESI*

par

A. TUPA et M. CIUCA

avec la collaboration de :

G. BADENSKI et P. IONESCU

(Institut « Docteur J. Cantacuzène »)

Les stations de malariathérapie de Socola et de l'Hôpital central de Maladies mentales de Bucarest utilisent — depuis trois ans — en dehors des espèces humaines de parasites, *une souche de « Pl. knowlesi »*, qui nous a été confiée par James et Shute.

Dans les mémoires publiés par l'un de nous, on trouve des références sur les caractères de la virulence de cette souche pour l'homme et le *M. rhesus,* qui ont déterminé les psychiatres roumains à l'utiliser dans le traitement de la paralysie générale.

Le maintien de la souche sur l'homme, le contrôle de la pureté de la souche et celui de l'état de prémunition nous ont offert l'opportunité d'utiliser, pour notre étude, 30 sur les 110 *M. rhesus* employés dans ce but.

Ce sont en général les animaux qui sont morts au premier stade aigu de la maladie ou au cours des rechutes déterminées par l'intervention du traitement, qui ont fait l'objet de nos recherches. Il ne s'agit donc pas d'une étude systématique de l'infection au cours de son évolution journalière. Les animaux appartenant au premier groupe succombaient en pleine infection aiguë dans les premiers 15 à 18 jours suivant l'inoculation virulente. La mort des animaux au cours des rechutes — 40 à 60 jours après l'infection — survenait en général avec un caractère aigu tout à fait

ARCH. ROUM. DE PATHOL. EXPÉR., T. 11, N° 1, MARS 1938.

similaire au premier stade de l'infection; le tableau anatomopathologique en était témoin. En général, dans tous ces cas, 95 à 98 % des globules rouges étaient parasités; de nombreux globules rouges portaient deux ou plusieurs parasites. Ceci explique l'absence des cas à évolution chronique qui puissent nous offrir un tableau histopathologique caractéristique aux formes chroniques de la maladie. Nous rappelons ici que le contrôle sévère, répété, de nos *M. rhesus* nous a fait éviter des infections mixtes. Des modifications histopathologiques à caractère individuel seront décrites dans le texte.

Technique. — Les fragments d'organes ont donc été prélevés dans les premières heures suivant la mort; certains animaux ont été sacrifiés.

Les fragments d'organes ont été fixés, pour la plupart, dans le liquide de Bouin ou celui de Duboscq, ou bien dans une solution aqueuse formolée à 12 %. Dans quelques cas seulement, certains organes ont été fixés dans le liquide de Dominici ou dans le liquide de Helly. Les pièces incluses dans la paraffine étaient colorées soit à l'hémalun-éosine, soit à l'hématoxyline Weigert-fuchsine acide picriquée de Van Gieson, soit enfin à l'hématoxyline de Mallory (phosphotungstique).

Pour les tissus et les organes hématopoïétiques, nous avons employé également des méthodes spéciales de coloration (méthode de Giemsa, bleu de toluidine-éosine, etc.). L'examen des coupes histologiques était complété dans chaque cas avec celui des frottis par impression, colorés par la méthode de Giemsa; ceci facilitait l'étude comparée des éléments sanguins en rapport avec le tissu réticulo-histiocytaire, particulièrement atteint au cours de cette infection.

***

Dans le mémoire remarquable de W. Taliaferro et H. W. Mulligan, le lecteur trouvera une analyse très complète des travaux concernant l'histopathologie du paludisme en rapport avec l'origine et les fonctions de défense du macrophage. Les deux auteurs ont jugé les phénomènes de défense en parfaits histopathologistes, et ont donné une interprétation intéressante de ces phénomènes et de l'origine du macrophage en particulier. Nos constatations, faites sur un matériel expérimental un peu différent, nous déter-

minent à ajouter notre propre interprétation que nous soumettons à ceux qui s'intéressent à cette question. Le lecteur trouvera dans le texte des références spéciales des travaux compulsés ; nous ajouterons à la fin une bibliographie aussi complète que possible des travaux parus sur l'infection au *Pl. knowlesi*.

RATE

Dans l'infection expérimentale au *Pl. knowlesi*, la rate est l'organe le plus touché de l'organisme; tel que de nombreux chercheurs l'ont affirmé, la capsule mince, lisse et distendue par le volume sensiblement augmenté, laisse entrevoir par transparence une pulpe rouge d'une nuance très foncée; les corpuscules de Malpighi, de couleur blanc grisâtre, sont également augmentés de volume. A la section s'écoule une certaine quantité de sang de couleur également foncée.

Lésions microscopiques. — En dehors d'un engorgement général des vaisseaux avec des globules rouges parasités parsemés de pigment mélanique, nous attirons l'attention en particulier sur l'état de contraction des artères trabéculaires; ces vaisseaux contiennent moins de globules rouges (parasités ou non) que les veines correspondantes.

Les veines trabéculaires, dilatées et remplies de globules rouges parasités et de cellules monocytoïdes bourrées de pigment brun, sont entourées d'une couche de *cellules lymphoïdes* sur laquelle repose l'endothélium; dans les cellules de cette couche lymphoïde, on voit parfois des granulations de pigment.

En général l'endothélium des vaisseaux trabéculaires ne présente des modifications structurales et ne manifeste pas des propriétés pexiques ou phagocytaires. En quatre cas cependant (*Rhesus* 321, 454, 469. *Sinicus* 515), nous avons constaté une transformation structurale particulière des cellules endothéliales de certaines veines trabéculaires et des veines de la portion adjacente de la pulpe (fig. 20). Ces cellules étaient gonflées et présentaient dans leur cytoplasma de nombreuses petites granulations arrondies qui remplissaient presque complètement le corps cellulaire de la plupart d'entre elles, en poussant latéralement le noyau. Ces cellules globuleuses et chargées de granulations proéminaient fortement à l'intérieur du vaisseau, et quelques-unes d'entre elles étaient tombées dans la lumière, en état

de désagrégation. Les granulations de ces cellules se coloraient en rouge vif, ou en violet foncé par l'hématoxyline de Mallory (après fixation dans le liquide de Bouin ou de Helly), ou bien prenaient l'éosine ou l'acide picrique si l'on employait respectivement la méthode de coloration à l'hémalun-éosine ou celle de Van Gieson. En somme, les granulations de ces cellules endothéliales présentaient les mêmes affinités tinctoriales que les globules rouges du sang, ou les granules rencontrés dans les segments distaux des tubes urinaires dans les cas d'infection palustre accompagnée d'hémoglobinurie.

Nous ignorons la véritable nature et la signification de ces granulations endothéliales et de leur distribution topographique dans les veines de la rate; nous tenons cependant à remarquer que cet aspect ne s'est rencontré que dans quatre de nos cas et chez les *animaux à infection latente, sacrifiés* assez longtemps après la cessation des rechutes. Nous n'avons jamais rencontré ces particularités dans la rate des animaux morts en pleine *infection aiguë.*

Au niveau de la pulpe rouge, les lacunes des sinus veineux et plus particulièrement les mailles des cordons de Billroth sont engorgées de sang; les globules rouges parasités y prédominent; la distribution inégale des globules parasités à l'intérieur de la pulpe rouge pourrait être expliquée si l'on admettait l'hypothèse d'une ouverture directe des artérioles pénicillées dans les mailles du réticulum pulpaire; dans ce cas les cellules réticulaires du stroma seraient les premières à venir en contact et à s'emparer des hématies parasitées.

Le réveil à l'activité phagocytaire des éléments histiocytaires de la pulpe rouge est à l'acmé; les macrophages qui en résultent constituent presque à eux seuls ce tissu; ils sont bourrés de globules rouges parasités, de parasites libres et de grains de pigment; ces grains, isolés au début de la phagocytose, forment plus tard des masses conglomérées, distribuées à la périphérie de la cellule, pour occuper finalement tout le cytoplasme. Dans les régions où une démarcation est encore possible entre les cordons de Billroth et les sinus veineux, on peut se rendre compte que ces derniers contiennent moins de macrophages et moins de globules rouges parasités. Une différenciation s'impose donc entre le comportement phagocytaire des cellules endothéliales des sinus et celui des cellules réticulaires stromales; ces dernières manifestent une réaction et une activité phagocytaire très vives; de nombreux macrophages pullulent.

En somme, l'engorgement sanguin de la pulpe rouge mène à la distension des sinus veineux et des mailles des cordons de Billroth, pouvant former par endroit de véritables lacunes pleines de sang et simuler des petites hémorragies. Ces lacunes sont parfois remplies de sérosité séro-sanguinolente, très riche en fibrine et en hémoglobine.

Les éléments du parenchyme splénique sont d'une variabilité et d'un polymorphisme qui défit toutes description. On peut toutefois noter dans les mailles du réticule splénique, ou dans les sinus veineux, la présence des *grands éléments cellulaires à cytoplasme basophile et à grand noyau, nucléolé avec réseau de chromatine très fin et serré.* Ces cellules semblent correspondre aux cellules-souches des éléments sanguins dénommés : hémocytoblaste (Ferrata), myéloblaste (Naegeli), grand lymphocyte (Maximov), lymphoblaste (Schridde et Naegeli); leur distribution plus évidente dans les mailles du réticule est plus fréquente au voisinage des follicules de Malpighi ou le long des gaines lymphoïdes périartérielles ; leur origine paraît être dans ces dernières formations d'où ils émigrent lentement dans la pulpe rouge avoisinante; certaines de ces cellules montrent des karyokinèses typiques. La présence des hémocytoblastes a été constatée généralement dans les infections prolongées, vers la fin de la maladie ou dans les cas qui ont présenté plusieurs rechutes successives dans la période qui sépare les accès; on les rencontre à peine au cours de la phase de la maladie.

Leur présence indique une tendance régénératrice lymphopoïétique et, peut-être, hémopoïétique aussi. Sur les empreintes d'organes colorées au Giemsa, nous avons constaté, en vérité, la présence *des éléments de la série érythroblastique* (mégaloblastes, normoblastes, normocytes) beaucoup plus souvent que celle des éléments de la série granulocytique.

Un processus de nécrose touchant les éléments du parenchyme splénique a été également observé; ce processus de nature toxique atteint également les grands éléments jeunes, lymphoïdes, du parenchyme : noyau en pycnose, entouré d'un cytoplasme opaque, basophile à la périphérie et achromatique au centre de la cellule.

On constate peu de lymphocytes petits et moyens dans la pulpe rouge; ces éléments se trouvent par contre plus nombreux dans le voisinage de la pulpe blanche (d'où ils proviennent très probablement).

De grands éléments cellulaires à cytoplasme basophile et à petit noyau excentrique très chromatique, entouré d'un halo

clair, — véritables cellules plasmatiques, type Marschalkó, — se trouvent en général en rapport avec les vaisseaux sanguins; leur nombre paraît augmenter avec les stades de l'infection.

Des plasmocytes type Hodara y ont été également constatés. Le nombre et les caractères des granulocytes ne diffèrent pas de ceux existant dans le sang. Il y a un accord complet entre les résultats de l'examen des coupes et des empreintes d'organes en ce qui concerne ces éléments.

L'aspect histopathologique de la rate, dans les cas maintenus 30 à 100 jours *en état d'infection latente* (à l'aide du traitement), est différent : capsule plus épaisse; atrophie de la pulpe rouge caractérisée par une sclérose diffuse du réticule des cordons. Ce réticule commence à subir une transformation fibreuse collagène. On y trouve de rares macrophages bourrés de pigment surtout autour des petites artères et des trabécules fibreux de l'organe. Les cordons de Billroth deviennent plus minces, ce qui provoque une dilatation sensible des *sinus veineux* dont l'endothélium hypertrophié et hyperplasié donne, sur les coupes, l'image d'un épithélium haut.

Le processus de sclérose de la pulpe rouge avec fibroadénie est bien pâle si on le compare avec le processus de sclérose rencontré dans la rate des hommes qui ont succombé à la suite d'un paludisme chronique maintenu par réinfections successives.

On peut résumer la description des lésions trouvées dans la pulpe rouge comme il suit : forte congestion intra et extra-vasculaire avec envahissement des mailles du tissu réticulo-lymphoïde des cordons de Billroth, cette congestion ne s'arrêtant qu'à la périphérie des follicules de Malpighi (fig. 3). Prolifération des cellules stromales histiocytaires et forte augmentation de leur activité phagocytaire. Les éléments histiocytaires des cordons de Billroth contribuent à la formation d'un plus grand nombre de macrophages que l'endothélium des sinus veineux. Une poussée régénératrice lymphoïde et myéloïde (série érythroblastique) a lieu vers la fin de l'accès (présence d'hémocytoblastes, éléments cytologiques jeunes de la série érythrocytique).

Scléro-adénie évidente dans les cas d'infection latente de plus longue durée.

*
**

Pulpe blanche. — Le tissu lymphoïde périartériel et les follicules de Malpighi présentent au cours de l'infection expérimen-

tale des modifications nettes et assez caractéristiques. En contraste avec la pulpe rouge très hyperhémiée, la pulpe blanche est pénétrée seulement d'une légère transsudation fibrineuse, localisée autour des corpuscules de Malpighi et de préférence en dehors de la couche lymphocytaire du follicule; la présence d'un fin réseau de fibrine est bien mise en évidence par la coloration à l'hématoxyline de Mallory (fig. 2). Cet exsudat est parfois plus abondant; le réticule fibrineux présente à ce niveau dans certains cas une transformation métaplasique en collagène.

Dans les cas à évolution suraiguë, un véritable épanchement sanguin entoure le follicule, parfois l'inonde et se continue avec la pulpe rouge sans démarcation précise. C'est dans ce cas seulement qu'on voit des globules parasités à l'intérieur même du follicule où ils sont phagocytés par les macrophages provenant des cellules stromales locales ; *cette phagocytose n'atteint jamais l'intensité manifestée par les macrophages de la pulpe rouge.*

Le centre clair du follicule est le siège d'une forte destruction cellulaire : il s'agit d'*une nécrose toxique* qui intéresse tous les follicules lymphoïdes de la rate : le nombre des cellules lymphoïdes (grandes et moyennes) est sensiblement diminué; à leur place on rencontre des macrophages chargés de débris cellulaires et un grand nombre de granules fortement hématoxylinophiles répandues dans toute l'aire claire du follicule ou dans une partie seulement (corps tingibles de Flemming) (fig. 17).

Le contour des phagocytes n'est pas toujours très net ; leur protoplasme se confond le plus souvent avec la masse cytoplasmique syncytiale qui constitue le fond du centre clair folliculaire (fig. 17, 19).

Les figures 2, 3 et 17 montrent clairement l'action nécrosante subie par les corpuscules de Malpighi et leur centre clair en particulier; ce sont des lésions toxiques à caractère spécifique et qu'on rencontre dans tous les cas à évolution aiguë. Ces lésions, qui touchent en particulier les éléments lymphoïdes des centres clairs, s'étendent également dans la couche périphérique lymphocytaire, où l'on trouve des noyaux de lymphocytes en cariorexis et très peu de macrophages d'origine locale histiocytaire. La dépopulation excessive des centres clairs folliculaires, accompagnée d'une atrophie et parfois de la disparition partielle de leurs écorces lymphocytaires, mène à la transformation de ces centres en une masse cytoplasmique presque homogène, parsemée de quelques rares noyaux clairs, ovalaires ou irrégulière-

ment contourés et circonscrite d'un mince anneau lymphocytaire souvent incomplet ou à peine reconnaissable (fig. 2).

Ces lésions nécrotiques des follicules de Malpighi contrastent vivement avec l'*hypertrophie du tissu splénique périfolliculaire*, de structure particulière, dénommé « Randzone » ou « Aussenzone » par les auteurs allemands, et que nous appelons « zone marginale périfolliculaire » (fig. 4, 18).

Cette zone doit à sa constitution cytologique son aspect plus clair que celui de la couche lymphocytaire, limitrophe, du follicule : cellules à cytoplasme basophile et à noyau peu dense nucléolé. On n'y voit pas de sinus veineux. Dans les cas à évolution suraiguë, cette zone non plus n'est pas épargnée par l'invasion de globules rouges parasités. Les figures 3, 4 et 18 témoignent, dans nos cas, de l'*hypertrophie manifeste de cette zone marginale périfolliculaire* (très mince et presque inexistante chez les singes normaux). Elle est constituée de grandes cellules lymphoïdes pourvues de *capacités évolutives multiples* qui sont incitées à proliférer afin de compenser, en quelque sorte, la destruction nécrobiotique du follicule. La présence de quelques macrophages (plus nombreux qu'à l'état normal), masqués par le grand nombre d'éléments lymphoïdes qu'on trouve à cet endroit, est visiblement en contraste avec l'aspect de la pulpe rouge avoisinante constituée presque uniquement de grands éléments phagocytaires. Les macrophages de la zone marginale périfolliculaire paraissent avoir leur origine dans les cellules réticulaires stromales à caractère embryonnaire, locales; ils sont moins volumineux que ceux de la pulpe rouge et ont une activité phagocytaire plus réduite (fig. 4).

La gaine lymphoïde périartérielle, qui continue la zone marginale périfolliculaire le long des artères, est considérablement hypertrophiée et forme un vrai manchon de tissu lymphoïde autour de ces vaisseaux; des cellules hyalines basophiles à noyau clair nucléolé y prédominent; on trouve aussi des cellules plasmatiques type Marschalkó ou Hodara, des lymphocytes et des hémocytoblastes en nombre variable. On n'y rencontre que de rares cellules réticulaires stromales et exceptionnellement des macrophages en activité, isolés.

La présence des mitoses est le témoin d'une vive régénération locale.

Dans les formes suraiguës de l'infection, un nombre important de ces éléments est en état de nécrose.

Dans les cas d'infection à *évolution chronique prolongée* (à la

suite du traitement des rechutes), le tableau histopathologique de la pulpe blanche est complètement différent : les centres clairs des follicules sont remplacés par une transformation hyaline de la masse cytoplasmique syncytiale, ayant comme point de départ la paroi des capillaires qui subit cette même transformation hyaline au début et collagène plus tard (atrophie scléreuse du follicule).

L'écorce lymphocytaire qui limite, à la périphérie, le centre clair ainsi transformé, fait corps avec la zone marginale périfolliculaire et forme une sorte de tissu réticulaire constitué de cellules lymphoïdes riches en cytoplasme basophile. Cependant on rencontre parfois des follicules dont les centres clairs sont en activité prolifératrice, leurs éléments cellulaires appartenant à la série lymphoïde qu'on trouve normalement.

En résumé, ce qui caractérise les lésions de la pulpe blanche dans les cas à évolution aiguë ou suraiguë, c'est l'existence d'une destruction nécrobiotique de nature toxique du follicule de Malpighi et de son centre clair en particulier. L'apparition des macrophages sur place est en relation avec ces lésions nécrobiotiques; l'activité de ces éléments est incomparablement inférieure à celle constatée dans la pulpe rouge.

Un processus de *prolifération lymphoïde compensatrice occupe la zone marginale périfolliculaire et la gaine lymphoïde périartérielle.*

Dans les cas d'infection de longue durée (par traitement), une métamorphose scléro-atrophique des corpuscules de Malpighi fait suite à la transformation hyaline du syncytium au niveau des centres clairs folliculaires.

Discussion. — Les réactions si différentes de la pulpe rouge et de la pulpe blanche au cours de l'infection au *Pl. knowlesi* sont vraiment par trop marquées pour ne pas essayer de donner une interprétation des données acquises.

La réaction macrophagique intense de la pulpe rouge fait contraste avec la pauvreté de ces éléments au niveau du follicule de Malpighi, de la zone marginale périfolliculaire et de la gaine lymphoïde périartérielle. Dans ces derniers territoires, on trouve par contre *une forte réaction lymphoïde* (v. fig. 4-18). Si les macrophages de la pulpe blanche, y compris la zone marginale périfolliculaire, sont plus rares et manifestent une activité moindre, il faut se rappeler que la pulpe blanche représente un territoire interdit à la circulation sanguine lacunaire, contraire-

ment à ce qui arrive dans la pulpe rouge où les éléments du sang entrent en contact intime avec les éléments du tissu splénique, et détermine par la suite une réaction phagocytaire *prompte et plus vive.*

L'examen microscopique de la rate (empreintes et coupes d'organes) ne paraît pas confirmer l'hypothèse de certains chercheurs d'après laquelle le macrophage pourrait provenir, à part les cellules réticulo-histiocytaires, de cellules lymphoïdes (lymphocytes).

L'examen microscopique parallèle des images cellulaires sur les coupes histologiques et sur les empreintes d'organes ne nous permet pas d'établir une filiation quelconque entre les éléments lymphocytaires et les grands macrophages chargés de pigment. Comment expliquer la transformation des lymphocytes en macrophages dans une région telle que le centre clair folliculaire où tous les autres éléments lymphoïdes indiqués subissent, en même temps, une fonte nécrobiotique toxique ? Il est plus vraisemblable d'admettre, dans ce cas, comme origine des macrophages du centre folliculaire, une autre espèce cellulaire plus résistante et plus vivace — la cellule histiocytaire — que celle qui subit la nécrose — la cellule lymphoïde lymphocytaire. D'ailleurs, les macrophages de la pulpe blanche sont chargés en grande partie de débris nucléaires en pycnose et nullement de pigment sanguin ou parasitaire; leur activité phagocytaire, similaire à celle de l'organisme normal, s'exerce ici plutôt sur les éléments lymphoïdes qui se détruisent sur place (fig. 17 et 19).

Nous n'avons aucun doute sur le caractère nettement toxique des lésions nécrotiques constatées dans le centre clair du follicule et sa couche lymphocytaire périphérique. Contrairement aux opinions de Hellman et d'autres chercheurs, nous n'avons pas constaté de lésions similaires et d'une intensité si grande, ni à l'état normal, ni en d'autres infections expérimentales des singes.

A notre avis, la fréquence d'une lésion nécrotique folliculaire à caractère nettement pathologique est, chez nos animaux, en relation formelle avec l'infection paludéenne expérimentale. Dans ce cas la destruction centrale du follicule a un caractère brutal sans être accompagnée d'une augmentation numérique des lymphocytes périphériques qui, au cours du phénomène normal de régression folliculaire, aboutit à une transformation du follicule entier dans un amas condensé de lymphocytes. En plus, les phénomènes destructifs qui ont lieu dans les follicules de nos animaux infectés coïncident avec une énorme hypertrophie hyperplasique de la zone marginale périfolliculaire (fig. 18). On ne constate jamais

à l'état normal une telle prolifération au niveau de cette zone. Elle a la signification d'un phénomène régénérateur qui, au lieu d'affecter le centre clair du follicule (dit centre germinatif de Flemming), intéresse, au contraire, la zone marginale périfolliculaire.

Ces faits mettent en discussion, nous semble-t-il, une fois de plus le rôle des éléments du centre folliculaire dans la régénération des lymphocytes en particulier. La conception classique du « centre germinatif » du follicule lymphatique, comme centre générateur de lymphocytes, a été dernièrement l'objet de critiques que nous croyons justifiées. Hellman et d'autres chercheurs affirment que le rôle essentiel du « centre germinatif » du follicule n'est pas la formation exclusive des lymphocytes; les éléments spécifiques de ce centre ne sont pas les lymphoblastes, mais les cellules réticulaires libres (histiocytes) à mitoses fréquentes, qui donnent naissance soit à d'autres cellules réticulaires semblables, soit aux macrophages. Toutefois ces auteurs n'excluent point que des mitoses pourraient s'observer éventuellement aussi dans les lymphoblastes ou dans d'autres cellules lymphoïdes petites ou moyennes, présentes au même endroit, pour engendrer des lymphocytes, ici, comme n'importe où ailleurs. « Centre de réaction » d'après Hellman, « centre de défense de l'organisme » d'après Wetzel, les centres clairs des follicules lymphatiques de la rate ou des ganglions ne seraient pas le lieu exclusif de prolifération des jeunes éléments lymphoïdes sollicités à subvenir aux pertes lymphocytaires réalisées à la périphérie du follicule.

A notre avis, les phénomènes pathologiques provoqués par l'infection paludéenne expérimentale au niveau des follicules de la rate, *ne parlent pas en faveur du rôle par excellence générateur des lymphocytes* qu'on leur a attribué. Ce rôle, nous semble-t-il, est dévolu à la zone marginale périfolliculaire et à la gaine lymphoïde périartérielle, dont la structure est différente de celle du follicule proprement dit. C'est aux dépens des grands éléments lymphoïdes, si abondants dans ces endroits, que se forment les nouvelles fournées de lymphocytes dont l'organisme a besoin; la fréquence des mitoses à cet endroit en est une preuve.

Est-ce ces mêmes grands éléments lymphoïdes ou les lymphocytes appartenant à ces zones qui prennent une part active à la genèse des macrophages, tel que Taliaferro et Mulligan le préconisent dans leur admirable travail ? Nos observations ne paraissent pas le confirmer.

FOIE

Aspect macroscopique. — Une forte congestion de l'organe qui est augmenté de volume, se traduit par une teinte brune foncée tachetée d'îlots de dégénérescence grasse; les veines centrolobulaires dilatées et remplies de sang sont visibles à une simple inspection.

Examen microscopique. — L'examen microscopique confirme la présence d'une forte hyperémie intra et extralobulaire. Les sinusoïdes remplis de globules rouges et d'éléments de la série leucocytaire compriment les travées de Rémak et les dépassent même en largeur.

Les cellules réticulaires (de Kupffer), augmentées de volume et chargées de pigment ou d'autres débris cellulaires, proéminent à l'intérieur des sinusoïdes. Leur capacité phagocytaire, très marquée, augmente en rapport avec le nombre des parasites et la durée de la maladie. Un grand nombre de ces éléments sont libres et se laissent emporter par le courant sanguin vers les veines tributaires du cœur droit (fig. 21).

L'aspect du pigment dans le cytoplasme de ces éléments varie avec le stade d'évolution de la maladie : fines granulations disséminées ou groupées en petits amas au début de l'infection, gros blocs compacts et irréguliers occupant parfois la masse totale du corps cellulaire au cours et vers la fin de la phase aiguë de la maladie.

Parmi les grandes cellules libres à contenu pigmentaire qu'on trouve à l'intérieur des sinusoïdes, il faut encore compter les macrophages venant de la rate par la circulation portale. Sitôt entrés dans la circulation, ces éléments prennent l'aspect des grandes cellules monocytoïdes chargées de pigment; il faut cependant rappeler ici que les éléments provenant de la rate en paraissent moins chargés, une fois qu'ils sont arrivés au niveau du foie. Se sont-ils débarrassés de pigment durant leur pérégrination portale, tel que le pense aussi Mas y Magro pour les monocytes chargés de bleu de pyrrol ? Le fait est qu'ils ont déjà pris la physionomie des monocytes sanguins et contiennent moins de pigment en comparaison avec les cellules monocytoïdes de provenance locale (hépatique) qui se rapprochent beaucoup plus des grands macrophages surchargés de pigment.

Si les branches intrahépatiques de la veine porte contiennent un grand nombre de macrophages, la plupart d'origine splénique, les veines centrolobulaires en contiennent un nombre plus élevé, par l'addition des macrophages autochtons (fig. 5, 21). Dans les cas d'infection latente, après la cessation des accès fébriles et en absence des parasites dans le sang, on constate la diminution et même la disparition progressive des macrophages libres, allant toujours de la périphérie vers le centre du lobule (fig. 6); ces données confirment les observations similaires de TALIAFERRO et MULLIGAN.

La genèse des grands macrophages peut être poursuivie plus facilement au niveau du foie par la structure histologique même de cet organe. Les images des macrophages du foie (Kupffer) se superposent, pour chaque cas, aux images des macrophages spléniques. Il existe en effet une concordance surprenante entre les aspects des éléments réticulo-histiocytaires en activité appartenant à ces deux organes abdominaux. Au point de vue de leur capacité phagocytaire très intense, les éléments réticulo-histiocytaires hépatiques ressemblent beaucoup plus aux cellules réticulaires des cordons spléniques qu'à celles des sinus veineux du même organe, dont l'activité phagocytaire est sensiblement inférieure.

Les éléments de la série *lymphoïde,* et en particulier les lymphocytes qui se trouvent dans les sinusoïdes lobulaires, sont en général dépourvus de pigment ou en contiennent seulement quelques rares granules. Les « grands lymphocytes » (Maximov) correspondant aux grandes cellules progénitrices des éléments sanguins, — les hémocytoblastes, — qu'on rencontre souvent dans ces sinusoïdes, ont leur lieu d'origine soit dans le foie, soit dans d'autres organes hémopoïétiques. L'infection au *Pl. knowlesi* étant fréquemment accompagnée d'une forte anémie (baisse de l'hémoglobine, parfois jusqu'à 20 %), nous n'avons pas été donc étonnés de constater dans les sinusoïdes du lobule hépatique la présence d'un grand nombre de ces éléments qui attestent une poussée régénératrice sanguine. Ces formes hémocytoblastiques peuvent évoluer vers la série érythroblastique ou, plus rarement, vers la série des granulocytes.

Cette évolution détermine dans certains de nos cas de vrais *foyers d'hématopoïèse intrahépatique*; des formes intermédiaires entre les hémocytoblastes et les hématies adultes ont été également constatées.

Tissu conjonctif. — Nous n'avons pas constaté de lésions du tissu conjonctif des espaces protobiliaires, sauf un état légèrement œdémateux.

Parenchyme hépatique. — Un état trouble du cytoplasme glandulaire de la cellule hépatique, accompagné ou non d'une légère dégénérescence graisseuse, caractérisée par un aspect spongieux ou même vacuolaire du cytoplasme, témoigne de l'action toxique du parasite, favorisée par la stagnation du sang à l'intérieur des sinusoïdes; la pression continuelle du sang sur les travées de Remak détermine une gêne fonctionnelle et l'atrophie consécutive d'un grand nombre de leurs cellules.

Dans les cas graves à évolution suraiguë, les troubles d'ordre mécanique et toxique augmentent et déterminent une *nécrose des cellules hépatiques situées au voisinage des veines centrolobulaires* (fig. 7). Le corps de ces cellules, atrophiées ou non, présente alors un aspect homogène et opaque ; leur cytoplasme devient fortement acidophile; le noyau est déformé ou en état de pycnose très accentuée. A la suite de ces altérations des travées de Remak, les sinusoïdes, péricentrolobulaires deviennent plus larges et se transforment en véritables lacs sanguins. Ceux-ci renferment, en dehors des cellules de Kupffer bourrées de pigment, de nombreux granulocytes neutrophiles qui sont sortis du vaisseau, et quelques-uns ont pénétré déjà dans le cytoplasme des cellules hépatiques nécrosées pour mieux assurer leur destruction. Il en résulte finalement une dislocation complète des travées hépatiques à cet endroit (fig. 7). C'est ainsi que, dans les régions où la destruction nécrotique est très étendue, la zone centrale du lobule présente un aspect caverneux avec de larges lacs sanguins, séparés par des cloisons de tissu conjonctif lâche qui ont remplacé les cordons de Remak. La digestion et le déblayage des cellules hépatiques nécrosées paraissent être accomplis par les granulocytes neutrophiles seulement; les grands macrophages provenant des cellules de Kupffer paraissent être complètement étrangers à ce processus.

Cette action phagocytaire presque spécifique des macrophages pour tous les éléments du sang d'une part, et des granulocytes pour les cellules hépatiques nécrosées d'autre part, est riche en suggestions et pourrait éventuellement limiter les territoires d'activité de ces éléments phagocytaires.

En résumé, le foie prend une part, au moins tout aussi active que la rate, dans la lutte contre le parasite à l'aide des cellules

étoilées de Kupffer qui se transforment en grands macrophages, occupant les sinusoïdes lobulaires. Ces macrophages ont une morphologie identique à ceux de la rate; leurs capacités pexiques et phagocytaires sont tout aussi marquées que chez cette dernière. Ils portent une charge de pigment énorme et sont emportés par le sang circulant dans le cœur droit, et ensuite conduits au poumon où ils prennent (à côté de ceux venant de la rate) l'aspect de grands éléments monocytoïdes à charge pigmentaire faible.

Le parenchyme de la région centrolobulaire du foie subit une atrophie marquée, accompagnée souvent de la nécrose des cellules hépatiques, dont la destruction est achevée par les polynucléaires neutrophiles sanguins.

L'existence d'un processus d'hématopoïèse locale est mis en évidence par la présence d'hémocytoblastes et de leurs nombreuses formes évolutives aboutissant soit aux hématies, soit, plus rarement, aux granulocytes.

GANGLIONS LYMPHATIQUES

En général, les ganglions ne présentent pas de lésions ayant un caractère de spécificité et nous offrent le meilleur exemple d'un organe à circulation sanguine fermée où les globules rouges et les parasites du sang ne viennent nulle part en contact avec le tissu lymphoïde et ne déterminent aucune réaction macrophagique. Il n'est pas moins vrai, cependant, que nous avons observé certaines modifications qui indiquent une participation indirecte des ganglions au processus infectieux palustre : fonte nécrobiotique (à un degré moindre que dans la rate) à la périphérie et au centre clair des follicules; discrète poussée hyperplasique du tissu lymphoïde diffus. On trouve quelquefois dans le stroma lymphoïde périfolliculaire des cellules volumineuses arrondies ou polyédriques contenant un pigment jaune brunâtre finement granulaire; absence complète d'éléments de la lignée myéloïde sur les coupes, ainsi que sur les empreintes d'organes.

MOELLE OSSEUSE

En ce qui concerne l'étude de ce tissu, notre contribution sera très maigre; on n'a pu examiner la moelle que chez *12 animaux*. La plupart des moelles ont été fixées dans le liquide de

Bouin; quelques-unes seulement dans le liquide de Helly ou de Dominici. Notre contribution portera en particulier sur la réaction du tissu réticulo-histiocytaire stromal et les poussées régénératrices manifestées par les éléments parenchymateux de la moelle.

Dans les cas à évolution aiguë, la moelle est très diffluente et de couleur brunâtre; parfois le centre montre une teinte rose pâle ou jaune. Ces différents aspects correspondent, sur les préparations histologiques, dans le premier cas à une structure dense et compacte, dans le second cas à une structure aréolaire entourée d'une mince écorce myéloïde plus dense.

Les capillaires sanguins sont bourrés d'hématies, pour la plupart parasitées; les érythrocytes et les normoblastes du parenchyme myéloïde *ne contiennent pas de parasite*; nous ne pouvons pas confirmer sur nos préparations les constatations de Tobb relatives à la présence des parasites dans les normoblastes.

En ce qui concerne les cellules réticulo-histiocytaires stromales, il y a une distinction nette à faire entre les cellules à capacité pexique de la rate et du foie d'une part, et celles de la moelle osseuse d'autre part ; la charge pigmentaire de ces dernières n'atteint jamais les hautes valeurs constatées dans la rate et le foie. La capacité phagocytaire des histiocytes de la moelle est certainement inférieure. Est-ce à cause de la circulation sanguine « fermée » de cet organe ? Quant à l'endothélium des sinusoïdes veineux, on pourrait mieux le comparer avec l'endothélium des sinus veineux de la rate, dont la capacité pexique — nous le rappelons — est loin d'être si développée que celle des cellules réticulaires des cordons de Billroth. Un certain nombre de ces éléments histiocytaires de la moelle osseuse en activité phagocytaire deviennent libres et entrent dans la circulation générale, après avoir subi préalablement un triage rigoureux dans le poumon.

On rencontre rarement de cellules à forme monocytoïde hors des vaisseaux se mélangeant aux éléments du parenchyme myéloïde.

Les hémorragies de la moelle osseuse sont rares malgré l'apparence contraire. On observe fréquemment, pendant la période aiguë de la maladie, un exsudat fibrineux répandu parmi les cellules parenchymateuses de la moelle, en y figurant un réticule fibrillaire très fin, mis bien en évidence par l'hématoxyline de Mallory.

En ce qui concerne les éléments propres du parenchyme myé-

loïde, nous avons constaté *une tendance régénératrice érythrocytaire manifestée par l'abondance des formes jeunes de la lignée érythroblastique.*

Les mégacariocytes comptent parmi les éléments les plus touchés par le processus infectieux. Nous n'avons pas pu établir des relations précises entre les lésions des mégacariocytes et les diverses étapes de l'infection paludéenne. Dans la plupart des cas aigus, *les mégacariocytes présentaient un aspect nécrotique incontestable* : leur noyau était en pycnose ou en caryorrhexis, ou bien en caryolyse, tandis que le cytoplasme d'aspect finement grenu montrait une opacité nette et une éosinophilie prononcée; des granulocytes neutrophiles avaient pénétré à l'intérieur de leur corps, probablement à la suite d'un processus de protéolyse; un espace vacuolaire entourait chaque granulocyte. Ce phénomène ne peut pas être mis sur le compte d'une activité phagocytaire de la part du mégacaryocyte, étant donné l'état nécrotique de son cytoplasme; ce sont plutôt les granulocytes qui s'emparent du cadavre du mégacaryocyte pour le détruire complètement.

On n'est pas encore définitivement fixé sur les propriétés phagocytaires ou pexiques, du mégacaryocyte; il nous semble pourtant que la présence de granulocytes à l'intérieur de leur corps indique plutôt une diminution de vitalité de la part du cytoplasme mégacaryocytique qu'une manifestation de son activité vitale.

Nous avons constaté rarement, dans le tissu de la moelle osseuse, la présence de *follicules lymphatiques* bien caractérisés, possédant un centre clair et un anneau foncé constitué de lymphocytes à la périphérie. Le centre clair de ces follicules ne montrait qu'une discrète destruction cellulaire. La signification de ces follicules lymphatiques et leurs rapports avec l'état physiologique ou pathologique de l'organisme sont encore très discutés.

En tout cas, ils ont des relations avec les vaisseaux sanguins de la moelle, dans lesquels ils déversent leurs lymphocytes, et à ce point de vue ils doivent être mis plutôt à côté des corpuscules lymphoïdes de la rate que des follicules des ganglions lymphatiques.

GLANDE SURRÉNALE

La glande surrénale est également parmi les organes les plus touchés par l'infection paludéenne à évolution aiguë. L'hypertrophie et l'état d'hyperhémie de cet organe confèrent une teinte glo-

bale rougeâtre et l'effacement de la coloration jaune caractéristique de la zone spongieuse lipoïdique.

La substance médullaire moins consistante qu'à l'état normal présente une teinte gris rougeâtre. Des foyers hémorragiques plus ou moins étendus et répandus, soit dans la corticale, soit dans les deux régions glandulaires à la fois, sont également évidents.

L'examen microscopique confirme les constatations macroscopiques : les sinusoïdes de la corticale et les veines de la médullaire sont dilatés et remplis d'hématies parasitées, qui déterminent une réelle et durable stase sanguine à l'intérieur de la glande. L'hyperhémie et *la rétention d'un grand nombre d'hématies parasitées dans les vaisseaux de l'organe constituent des caractères constants et durables de la surrénale au cours de l'infection paludéenne aiguë. L'absence de phagocytose de la part des cellules endothéliales des vaisseaux sinusoïdes* de la corticale et le manque de pigment des cellules adventitielles ont été également constatés. Nous tenons à insister sur ces faits qui n'appuient pas l'opinion des savants qui considèrent les cellules endothéliales des sinusoïdes surrénaux pourvues de capacités pexiques très développées et capables de se métamorphoser éventuellement en grands macrophages, au même titre que les éléments correspondants de la rate, de la moelle osseuse, des ganglions, etc. Nos constatations s'y opposent. Nous avons été particulièrement frappés de l'absence de capacité pexiques de ces cellules dans des conditions favorisant au maximum la phagocytose : stase sanguine et rétention considérable de globules parasités et de débris cellulaires. Par contre les figures 13 et 27 nous montrent la présence dans la lumière des sinusoïdes d'un certain nombre de cellules volumineuses d'aspect monocytoïde chargées de pigment; on en rencontre d'habitude dans la corticale et de préférence dans la zone réticulée. L'apparition de ces cellules caractérise plutôt le stade final de l'accès lorsque la stase sanguine commence à diminuer. La forme et le volume de ces éléments (allongés, coudés ou déformés, etc.) tiennent aux conditions locales de la circulation et de l'espace qu'il leur reste à s'étendre, pouvant égaler parfois les plus grosses cellules glandulaires de l'organe. Dans les sinusoïdes de la zone fasciculée, ces cellules pigmentées, ayant le plus souvent une forme fusiforme très allongée, pourraient être prises pour des cellules endothéliales en fonction phagocytaire. Au contraire, dans les larges lacunes sinusoïdales de la zone réticulée, ces cellules deviennent énormes, sphéroïdales, à noyau lobulé central ou marginal. Le cytoplasme renferme en général un cer-

tain nombre de granulations pigmentaires groupées autour du noyau (fig. 13 et 27).

Ces cellules ressemblent aux cellules monocytoïdes contenant du pigment qu'on rencontre partout dans la circulation. Il faut chercher leur origine dans d'autres organes que la surrénale. Il suffit d'ailleurs de prendre en considération l'énorme masse d'érythrocytes parasités contenus dans les sinusoïdes de la corticale, et la pénurie impressionnante ou l'absence au même endroit de cellules monocytoïdes à pigment et de formes intermédiaires entre ces dernières et les cellules endothéliales ou adventitielles des sinusoïdes, pour incliner à admettre l'hypothèse de leur immigration d'autres organes où la destruction phagocytaire des hématies parasitées est au maximum, voire la rate, le foie et la moelle osseuse.

La variabilité de la forme de ces cellules par rapport aux régions de l'organe où elles se trouvent est très probablement due à une adaptation aux différentes situations créées par la circulation locale.

En quatre cas graves, nous avons en outre constaté la présence d'*hémorragies* étendues en nappe, en général dans la corticale; les cordons cellulaires du parenchyme de cette région étaient alors complètement bouleversés; les cellules glandulaires disloquées présentaient des signes de dégénérescence aiguë, ou de nécrose. Au point de vue pathogénique, nous sommes plutôt de l'avis de Claudio Natali qui accuse l'action des toxines sur les parois vasculaires comme facteur déterminant des hémorragies. Paiseau et Lemaire, dans leurs études sur les lésions hémorragiques de la surrénale au cours de l'infection paludéenne chez l'homme, considèrent, au contraire, la thrombose vasculaire comme facteur déterminant.

Nous tenons à rappeler ici que les hémorragies n'ont été constatées que dans la surrénale et seulement dans les cas très graves.

Les lésions de dégénérescence aiguë toxique du parenchyme sont plus fréquentes que le syndrome hémorragipare; la corticale et la médullaire en sont également touchées. Le processus dégénératif de nature toxique se limite à des petits îlots entourés de parenchyme indemne. Sous ce rapport, la corticale est plus atteinte que la médullaire; la couche glomérulaire semble être moins touchée que la couche fasciculée et la couche réticulaire; dans les deux dernières couches, il y a de nombreux territoires où les cellules ont perdu leur caractère morphologique sécrétoire

caractéristique de l'état normal; le cytoplasme est devenu trouble et opaque et les noyaux pycnotiques.

Les spongiocytes de la couche fasciculée montrent une structure dense, granulaire, au lieu d'une structure normale finement vacuolaire. Est-ce à cause de la disparition des complexes lipoïdiques du cytoplasme, utilisés pour la défense de l'organisme ? Nous ne saurions pas le dire. La conséquence de ces phénomènes dégénératifs à marche progressive est l'atrophie et la disparition d'un grand nombre de cellules glandulaires qui détermine la dislocation des cordons cellulaires ou leur fonte totale. Cette fonte du parenchyme est plus évidente dans la zone réticulaire, à la limite de séparation entre la partie corticale et la partie médullaire de l'organe, où l'on peut constater — particulièrement dans les cas prolongés de maladie — la dislocation ou la destruction des cordons cellulaires, et leur remplacement par un tissu conjonctif lâche paucicellulaire qui borde les lacunes sinusoïdales devenues plus larges.

A l'intérieur des sinusoïdes de la corticale surrénale, nous avons constaté également, dans certains cas, le développement d'un processus plus ou moins accentué de *myélopoïèse extra-médullaire* : présence d'éléments sanguins jeunes à cytoplasme nettement basophile et à grand noyau nucléolé et d'autres formes cellulaires de la série myéloïde; ce sont surtout les lacunes sinusoïdales de la zone réticulée qui sont le siège de prédilection de ce processus (fig. 14). Les empreintes d'organes colorées au Giemsa confirment les résultats obtenus à l'examen des coupes histologiques, à ce point de vue.

L'apparition de ce processus pourrait — nous semble-t-il — être due à une mobilisation par la voie sanguine des hémocytoblastes des organes hématopoïétique, et leur arrêt dans les larges espaces vasculaires de la zone réticulaire surrénale où ces éléments trouvent des conditions particulièrement favorables pour développer leurs capacités évolutives latentes.

Cette hypothèse nous semble plus logique que celle d'une métaplasie myéloïde ayant comme point de départ l'endothélium des sinusoïdes ou les cellules adventitielles locales.

La médullaire de la surrénale, moins touchée par le processus de dégénérescence, subit une forte hyperhémie pendant la phase aiguë de la maladie; dans certains cas particulièrement graves, des hémorragies étendues détruisent aussi son parenchyme.

Les préparations histologiques obtenues par les méthodes usuelles révèlent presque régulièrement un aspect vacuolaire des

cellules chromaffines. Leur noyau placé au centre de la cellule est arrondi, vésiculeux et possède un nucléole bien dessiné. Le cytoplasme hématoxylinophile, d'aspect finement granulaire est dense dans la région périnucléaire et troué de grandes vacuoles dans sa partie périphérique. Lorsque ces dernières éclatent en s'ouvrant à l'extérieur, les bords des cellules prennent un aspect festonné ou bien frangé. Les limites intercellulaires sont, de ce fait, difficiles à tracer (fig. 28).

A côté des cellules chromaffines à cytoplasme vacuolaire, on remarque d'autres, moins volumineuses, à noyau irrégulier très chromatique et à cytoplasme granulaire, très condensé, presque compact. Selon toute probabilité, il s'agit ici d'aspects différents appartenant à un même type cellulaire — toujours la cellule chromaffine — surpris pendant les diverses étapes de son fonctionnement.

REIN

La sensibilité excessive du *M. Rhesus* au *Pl. knowlesi* et l'intensité particulière du parasitisme nous expliquent l'étendue des lésions de cet organe, provoquées autant par la présence du parasite dans les vaisseaux, que par les produits toxiques élaborés par le parasite ou résultés du métabolisme vicié de l'organisme au cours d'une infection à marche suraiguë.

La topographie des lésions suit celle des tubes urinaires, unités histologiques et physiologiques du rein et celle des vaisseaux et du tissu conjonctif qui les entoure.

Nous ferons dès le début une séparation nette entre les cas mortels accompagnés d'hémoglobinurie et les cas sans hémoglobinurie.

*
**

Cas sans hémoglobinurie. — A l'autopsie des cas à évolution aiguë, le rein, turgide et de couleur rouge vif, présentait une forte hyperhémie; la capsule se détachait facilement.

Nous rappelons ici que l'élimination de l'organisme des substances toxiques résultées d'une forte destruction parasitaire et globulaire se fait par la voie de cet organe et que l'épithélium rénal, en spécial, se comporte dans cette circonstance comme un

filtre organique actif, transformateur et éliminateur des substances qu'il reçoit.

A l'examen microscopique, c'est la dilatation généralisée des vaisseaux et leur engorgement par des globules rouges parasités qui dominent le tableau.

Les glomérules présentent une forte dilatation de leurs capillaires et un léger exsudat liquide dans la cavité capsulaire.

Un état trouble et vacuolaire du cytoplasma des *tubes contournés I,* ainsi que des changements dans la forme et la colorabilité des noyaux qui s'y trouvent, expriment les lésions cellulaires qu'on rencontre d'habitude dans les cas plus graves, accompagnés d'une forte destruction globulaire.

L'épithélium des tubes droits, celui des tubes contournés II et des canaux collecteurs de l'urine, paraît beaucoup moins touché; son aspect se rapproche beaucoup de celui du rein normal.

La lumière des tubes urinaires est en général remplie par une substance, qui coagule en présence des fixateurs sous forme d'un précipité fin, poussiéreux, diffus ou conglomeré en mottes, ou en formations vésiculaires ou bulleuses (fig. 23 et 25).

L'endothélium des vaisseaux rénaux d'aspect normal; absence complète d'histiocytes à fonction phagocytaire. Les cellules adventitielles des capillaires glomérulaires et péritubulaires ne montrent aucune activité phagocytaire.

Dans certains cas à évolution plus prolongée, on voit parfois de rares monocytes à pigment dans la lumière des capillaires ou des veines où le courant sanguin est ralenti. Il n'est pas toujours possible de préciser les rapports de ces éléments soit avec les tubes, soit avec les vaisseaux de l'organe. Ces cellules proviennent très probablement des cellules réticulaires stromales, et des cellules endothéliales des sinus et des sinusoïdes veineux de la rate, du foie ou de la moelle osseuse. Ces cellules répandues dans les capillaires des différents organes sous forme monocytoïde, contenant peu de pigment, subissent des déformations et pourraient être prises, à tort, pour des cellules endothéliales ou adventitielles. Nous n'avons jamais constaté la présence hors des vaisseaux du rein de cellules contenant du pigment hémozoïnique.

Dans certains cas où la stase sanguine rénale était plus accentuée, nous avons remarqué dans les capillaires et les petites veines dilatées de l'organe la présence d'un grand nombre d'éléments lymphoïdes et monocytoïdes jeunes, rappelant vaguement les images rencontrées au niveau des capillaires du poumon, du foie ou bien de la surrénale. Il s'agit probablement de manifestations

myélopoïétiques plus discrètes que dans les organes cités ci-dessus.

En résumé, au cours d'une infection aiguë sans hémoglobinurie, les lésions rénales se caractérisent en particulier par des modifications de la structure intime du cytoplasme des cellules des tubes contournés I : état trouble et vacuolaire.

Dans la lumière des tubes urinaires, il existe un liquide très riche en matières dissoutes qui précipite en présence des fixateurs; absence de cellules épithéliales desquamées et de cylindres granuleux ou granulo-cellulaires.

Des troubles circulatoires locaux (hyperhémie et stase) déterminent une légère transsudation dans la cavité du glomérule et un œdème interstitiel. Les éléments histiocytaires du rein ne prennent aucune part à la destruction du parasite ou des globules ; absence de pigment hémozoïnique dans leur cytoplasme.

⁂

L'infection aiguë accompagnée d'hémoglobinurie se manifeste par des altérations profondes et étendues du parenchyme rénal. Ces lésions rappellent de très près les lésions trouvées par différents auteurs dans les cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique chez l'homme. Sur 12 *rhesus* qui ont présenté cette forme de maladie, 5 manifestaient une infection aiguë avec parasitisme très accentué (non traité); 7 présentaient soit des formes aiguës ou suraiguës au cours desquelles le traitement avait failli, soit des formes latentes maintenues longtemps en vie (31 à 41 jours) à l'aide du traitement et qui ont succombé lors d'une dernière rechute.

Dans tous ces cas, le taux de l'hémoglobinurie avait baissé parfois jusqu'à 20 %.

Les dimensions du rein et le degré d'hyperhémie dans ces cas atteignent un maximum; teinte violacée de l'organe; pyramides de Malpighi d'aspect strié, nettement distinctes de la couche corticale.

A l'examen microscopique, c'est la *dilatation vasculaire* de l'organe en général et celle *des glomérules en particulier* qui domine le champ microscopique; on ne constate cependant pas d'hémorragies glomérulaires, tubulaires ou interstitielles; l'exsudat de la cavité glomérulaire (fig. 9), - plus abondant et de même aspect que dans les cas non accompagnés d'hémoglobinurie, — occupe

une situation nettement périphérique entre le peloton vasculaire et la capsule, sous la forme d'un croissant, les cornes dirigées vers le pôle vasculaire du glomérule. La lumière des tubes contournés I est occupée par un exsudat ayant les mêmes caractères (fig. 9) que celui du glomérule.

L'épithélium glandulaire subit des lésions, différentes d'après les divers segments du tube. *L'épithélium du tube contourné I* (qui fait suite au glomérule) est fortement gonflé; les extrémités apicales de ses cellules, recouvertes toujours par la bordure en brosse, proéminent dans la lumière en la rendant irrégulière et plus étroite qu'à l'état normal. Le cytoplasme épithélial, trouble et foncé, est farci de nombreuses granulations sphéroïdales de volume variable, plus abondantes dans la moitié apicale de la cellule (fig. 23). Ces granulations, en général compactes et homogènes, peuvent montrer quelquefois une écorce périphérique très fine et beaucoup plus foncée que leur partie centrale, devenue presque achromatique. Dans ce cas l'aspect granulaire du cytoplasme change et devient vésiculeux, chaque petite vésicule étant le résultat des transformations subies par la substance granulaire au cours de son évolution. Comme les affinités tinctoriales de ces granulations ou des vésicules qui s'en substituent, diffèrent d'après leur composition physico-chimique, et comme d'autre part ces transformations ne suivent pas une évolution synchrone dans tout le parenchyme rénal, il en résulte des aspects très variés de ce cytoplasme glandulaire des tubes contournés I, qui se montre farci de granulations plus foncées que lui, allant graduellement jusqu'aux petites vacuoles qui représentent leur négatif (fig. 9, 11, 23, 24 et 26).

La présence des granulations est limitée uniquement au cytoplasme des cellules épithéliales; *le contenu tubulaire de ce segment n'en montre aucune trace.*

Ces faits nous démontrent que les granulations compactes du cytoplasme épithélial du tube contourné I évoluent et se transforment en petites vésicules, dont le contenu fluide peut franchir très facilement la membrane cellulaire pour arriver dans la lumière du tube. A cet endroit, sous l'action des fixateurs, ce fluide prend l'aspect d'un fin précipité poussiéreux, répandu d'une manière diffuse ou conglomeré en mottes, ou bien prenant vaguement diverses configurations vésiculaires, de volume extrêmement variable (fig. 23, 25, 26). La présence fréquente, dans la lumière des tubes contournés I, de petites vésicules similaires à celles qui prêtent au cytoplasma épithélial un aspect écumeux, est une

démonstration péremptoire des relations réciproques très étroites qui existent entre les granulations cytoplasmiques et le contenu des tubes urinaires.

Malgré les grands changements survenus dans l'état physique du cytoplasma, on ne constate qu'exceptionnellement une nécrose cellulaire pouvant se traduire souvent par la déformation du noyau en état de pycnose.

On n'observe pas de cellules desquamées dans la lumière des tubes contournés I.

Au niveau des *tubes droits* (anses de Henle), une structure cytologique presque normale de la *portion descendante* fait contraste avec les transformations variées des cellules des tubes contournés I décrites ci-dessus.

On pourrait faire une observation similaire pour l'épithélium de la *branche ascendante*. La lumière de ces deux segments tubulaires est occupée par la même substance fluide, très riche en matières dissoutes, que nous avons rencontrée dans la cavité du segment précédent; la densité de cette substance paraît augmenter au fur et à mesure de sa progression à l'intérieur du tube.

L'épithélium du tube contourné II présente des lésions très prononcées : déformation et pycnose nucléaires, nécrose avec hyalinisation du cytoplasme. La conséquence en est une forte desquamation des cellules nécrosées qui se colorent en rouge d'une manière très intense par l'hématoxyline de Mallory (fixation au liquide de Bouin). La teinte et l'intensité de la coloration rappellent celles des granules qu'on rencontre dans la lumière de ce même segment tubulaire; le contraste avec les cellules voisines, normales, est frappant.

Les granules qu'on trouve constamment en très grand nombre dans le contenu fluide de ce tube ont une forme sphéroïdale et des caractères morphologiques et tinctoriaux particuliers. Leur disposition varie à l'intérieur du tube où ils forment des longues chaînes (fig. 11, 24), ou des colliers appliqués contre la surface interne de l'épithélium, selon qu'on considère une section longitudinale ou transversale du tube. Ils prennent fortement l'hématoxyline ferrique et l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory; avec ce dernier colorant, la teinte varie du rouge vif au bleu foncé sur les pièces fixées au Bouin; elle devient, au contraire, jaune verdâtre assez pâle sur des pièces fixées au Helly; en présence de l'hématoxyline-éosine, ils prennent fortement l'éosine, se détachant nettement sur le fond cellulaire moins éosinophile.

Ces granules n'apparaissent que dans la lumière des tubes

contournés II; leur quantité augmente progressivement vers les canaux collecteurs, et ne peuvent pas être confondus avec le fin précipité poussiéreux hématoxylinophile des segments précédents qui existe également dans les tubes contournés II. Des cellules épithéliales desquamées et imprégnées de la même substance que les granules, forment avec ces derniers des conglomérats qui peuvent déterminer l'obstruction temporaire ou durable de la voie urinaire respective. Ce sont ces conglomérats qui forment le substratum organique des cylindres granulo-épithéliaux décelables dans l'urine au cours de l'hémoglobinurie (fig. 12, 26).

Le nombre de ces granules augmente en descendant vers la partie distale du néphron; les canaux collecteurs sont bourrés de granules et de débris cellulaires; les altérations épithéliales sont très accentuées à cet endroit.

Au niveau des pyramides de Malpighi, les canaux collecteurs obstrués par des véritables bouchons granulo-cellulaires, colorés très vivement, contrastent avec les vaisseaux et les anses de Henle faiblement colorées (fig. 10).

Les figures 10, 11 et 12 qui représentent des coupes intéressant différentes régions du rein, confirment la distribution topographique des lésions cytologiques décrites ci-dessus ; ces lésions intéressent uniquement les segments recouverts d'un épithélium dépourvu de bordure en brosse (segments contournés II et canaux collecteurs).

On ne trouve pas de lésions appréciables du tissu conjonctif interstitiel de l'organe sauf une légère infiltration œdémateuse.

L'endothélium des capillaires, ainsi que les cellules histiocytaires adventitielles, ne manifestent pas de réaction pexique ou phagocytaire et ne contiennent donc aucun grain de pigment.

En résumé, les lésions rénales au cours de l'infection aiguë accompagnée d'hémoglobinurie sont très accentuées : transformation granulaire et vacuolaire de cellules épithéliales des tubes contournés I; altérations profondes des cellules épithéliales des tubes contournés II et des canaux collecteurs où l'on a pu suivre la formation de cylindres granulo-cellulaires, constitués de granules à caractères particuliers, de cellules épithéliales nécrosées et d'autres débris cellulaires.

Discussion. — Nos constatations sont la confirmation expérimentale des faits décrits dans les cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique chez l'homme, et pourraient — nous semble-t-il — apporter certains éclaircissements sur l'histophysiologie du rein.

En effet, la destruction en masse des hématies est suivie de la présence dans le plasma sanguin d'une quantité énorme d'hémoglobine et de produits de sa décomposition, dont le rein doit débarrasser l'organisme. L'élimination de cette surcharge de substances hémoglobiniques demande un excès de travail de la part de cet organe. Les altérations du parenchyme rénal sont similaires à celles trouvées dans les néphroses par emmagasinement (Speicherungnephrose de Fahr) et pourraient nous expliquer l'une des causes de cette néphrose. L'emmagasinement par le rein, de l'hémoglobine et de ses produits de décomposition au cours d'une fièvre bilieuse hémoglobinurique causerait des lésions rénales similaires à d'autres affections qui s'accompagnent d'une forte hémoglobinhémie (intoxication par substances chimiques, toxiques végétaux, brûlures, refroidissement, etc.).

Où s'accomplit la filtration de l'hémoglobine et de ses dérivés ? Pour certains auteurs, cette filtration n'aurait lieu qu'au niveau du glomérule; d'autres croient que la voie de passage pour cette substance est au niveau du segment contourné I; il y a, bien entendu, une troisième hypothèse mixte.

D'après les constatations faites, nous nous croyons justifiés à nous rallier à l'hypothèse qui considère l'épithélium du segment contourné I du tube urinaire comme voie de passage des substances contenues dans le sang, car c'est l'épithélium de ce segment qui montre une vive activité élaboratrice manifestée par l'apparition de granulations et de petites vésicules dont l'origine serait l'hémoglobine ou ses dérivés (d'après certains auteurs). La présence occasionnelle dans certaines veines rénales à circulation ralentie, d'un plasma sanguin qui, en présence des fixateurs, donne un fin précipité à réactions tinctoriales similaires à celles des granulations intracytoplasmiques, en est une preuve. Toutes les formations intracellulaires granulaires ou autres, sont, nous semble-t-il, l'expression morphologique des transformations subies par l'hémoglobine ou ses dérivés, arrivés en grande concentration au niveau des cellules rénales qui revêtent le tube contourné I.

Dans la lumière du tube sécréteur correspondant (T. contourné I), on ne trouve qu'une matière fluide de composition complexe, sans aucune structure histologique et qui seulement sous l'action des fixateurs revêt des configurations variées : bulles, vésicules, mottes, précipité diffus, etc.

On ne constate rien dans les cellules endothéliformes des glomérules de Malpighi qui gardent un aspect presque normal.

Le seul facteur commun, dans nos cas, au glomérule et au tube contourné I, n'est que l'exsudat intra-capsulaire du premier qui, dans certains cas, très rares, contient aussi des formations vaguement granulaires ou vésiculaires ayant des caractères structuraux pareils à ceux du tube contourné I.

A notre avis, l'exsudat glomérulaire pourrait être élaboré au niveau des tubes contournés I et pénétrerait, par voie rétrograde, à l'intérieur du glomérule. Ce refluement pourrait être favorisé par une disposition anatomique particulière du tube contourné I chez le *M. Rhesus* où ce tube continue la cavité glomérulaire par un élargissement en entonnoir (au lieu d'un col plus étroit).

Nous ferons les mêmes remarques pour la branche descendante de Henle, à voir : absence de transformation granulaire du cytoplasme des cellules épithéliales; présence dans ce tube d'un contenu liquide qui arriverait du segment précédent, poussé mécaniquement en vertu d'une « vis à tergo ». Cette hypothèse est d'ailleurs en accord avec les opinions des physiologistes sur le rôle purement passif de l'épithélium de *la branche descendante de Henle, — simple conduite de passage pour l'urine.*

L'absence de formations granulaires dans le cytoplasma des cellules de la branche ascendante de Henle, des tubes contournés II et des canaux collecteurs, pourrait confirmer *le rôle physiologique de résorption* attribué aux cellules de ce segment. La conséquence de cette résorption au niveau des segments distaux du tube urinaire serait l'augmentation de la concentration des substances — à base d'hémoglobine — contenues dans le liquide qui remplit la lumière du tube urinaire. Sous l'action des fixateurs, ces substances liquides hémoglobiniques se présentent sous différents aspects déjà décrits (précipité poussiéreux diffus, mottes, formations bulleuses, etc.), et particulièrement ici sous la forme de granules compacts à réactions tinctoriales spécifiques qui prennent une large part à la formation des cylindres granulo-cellulaires trouvés dans l'urine des sujets atteints d'hémoglobinurie paludéenne. C'est peut-être l'excès de travail que nécessite cette résorption qui détermine les altérations cellulaires aboutissant à la nécrose et à la desquamation épithéliale de ce segment.

Nous n'avons aucune explication plausible du mécanisme intime de ces lésions nécrotiques et l'on est réduit à des hypothèses : sensibilité particulière aux toxines des cellules épithéliales de certains segments; troubles d'ordre mécanique ou physico-chimique des conditions ambiantes du fonctionnement de ces éléments, qui les rendraient plus vulnérables ?

POUMON

Le poumon paraît indemne de toute lésion apparente; en général cet organe garde sa coloration et sa consistance normale. Au cours de la phase aiguë de la maladie, il présente parfois une légère hyperhémie.

L'examen microscopique nous révèle cependant des changements appréciables de la structure intime de l'organe en rapport avec la circulation sanguine locale.

Une dilatation marquée de tout le réseau vasculaire de l'organe au début de l'infection, augmente progressivement avec l'intensité du parasitisme sanguin, et atteint un maximum chez les animaux morts en plein accès. Dans ce stade de l'infection, les vaisseaux sont bourrés d'hématies parasitées; nous n'y avons constaté ni thrombose, ni infarctus vasculaires; le pigment hémozoïque en fines granules ou en amas dessine le réseau vasculaire. Les capillaires pariétaux des alvéoles, dilatés, proéminent dans la cavité aérienne et contiennent un grand nombre de globules parasités (90 % du nombre total), des granulocytes neutrophiles, des lymphocytes, des cellules monocytoïdes chargées de pigment; par contre, on y rencontre très rarement des gros lymphocytes à protoplasme basophile et à grand noyau nucléolé (hémocytoblastes).

Les veines septales, à une certaine période de la maladie, sont bourrées d'éléments sanguins de la série blanche formant de véritables cordons cellulaires dans la lumière du vaisseau. La présence de cellules plates endothéliales bordant ces cordons cellulaires indiquent leur siège et leur signification; les figures 8 et 22 complètent cette courte description.

La présence dans les veines septales d'un si grand nombre d'éléments lymphoïdes, la plupart étant des éléments monocytoïdes renfermant du pigment, est un phénomène constant au cours de l'infection paludéenne aiguë, en particulier vers la fin de l'acces ou au cours des accès successifs; l'aspect change complètement lorsque la maladie entre dans une période d'accalmie, et on n'y observe alors que de très rares éléments monocytoïdes pigmentaires.

Ces derniers éléments semblent appartenir à la circulation sanguine et proviennent très probablement de la rate, du foie et de la moelle osseuse. Leur caractère monocytoïde (corps cytoplasmique volumineux, très légèrement basophile, contenant des granula-

tions pigmentaires et un noyau excentrique plus ou moins chromatique et irrégulier) les rapproche des éléments dérivant des cellules réticulaires des cordons de Billroth, de l'endothélium des sinus veineux de la rate et des sinusoïdes du foie et de la moelle. L'examen du sang prélevé directement dans le cœur droit montre un nombre considérable d'éléments monocytoïdes, tandis que le sang prélevé dans le cœur gauche en contient à peine; ceci nous détermine à admettre l'origine de ces éléments dans les cellules réticulaires mentionnées ci-dessus, lesquelles auraient perdu leur liaison avec le réticule et se seraient laissées entraîner par le courant sanguin dans le cœur droit et ensuite dans le poumon.

Ces faits trouvent une confirmation expérimentale dans les travaux de ceux qui se sont intéressés à l'origine des monocytes. Siegmund, Lewis, Aschoff et Kiyono, Cristeller et Eisner, Seemann, etc., ont apporté de sérieuses contributions sur l'origine et sur le comportement dans le poumon de ces éléments; les derniers auteurs ont particulièrement insisté sur la destruction subie par ces éléments dans le poumon, et ont émis l'hypothèse d'un éventuel pouvoir adsorbant de l'endothélium des capillaires pulmonaires pour certaines cellules ou particules en suspension dans le sang.

Nous avons constamment constaté un pareil blocage des capillaires et des veines septales après un certain nombre d'accès ou, dans les cas à évolution prolongée, au cours d'une rechute mortelle; nous n'avons constaté, par contre, rien de semblable dans les cas chroniques en dehors de la période des accès. Si les grands éléments monocytoïdes du sang des paludiques représentent génétiquement les histiocytes de la rate, du foie et de la moelle osseuse, nous devons remarquer qu'il y a une grande différence au point de vue morphologique entre l'aspect de ces éléments à leur point d'origine et leur aspect dans le sang circulant, au niveau du poumon. Tandis que les histiocytes réticulaires actifs de la rate et du foie (beaucoup moins ceux du tissu myéloïde osseux) se caractérisent par leur aspect hypertrophique, irrégulier et par la grande quantité de blocs et granules pigmentaires dans leur cytoplasme, les éléments monocytoïdes qui remplissent les capillaires et les veines septales pulmonaires sont généralement d'un volume plus réduit et contiennent peu de granules pigmentaires dans un cytoplasme assez régulièrement contourné. Il faudrait donc admettre que les histiocytes réticulaires en activité phagocytaire devenus histiocytes sanguins libres, continuent dans l'arbre circulatoire la transformation des substances incorporées

au niveau des organes d'origine. Cette transformation se produirait très rapidement peut-être parce que le milieu sanguin leur est très favorable par sa forte oxygénation. Il n'est pas moins vrai qu'en dehors des grandes cellules monocytoïdes, d'autres éléments lymphoïdes contenus à l'intérieur des vaisseaux pulmonaires possèdent au moins un granule de pigment dans leur cytoplasme. Les granulocytes neutrophiles et éosinophiles sont, par contre, libres de pigment. La pauvreté relative en pigment hémozoïnique des éléments lymphocytaires et monocytoïdes de la circulation pulmonaire pourrait s'expliquer, en partie par les transformations métaboliques subies par ce pigment à l'intérieur des cellules, en partie par la destruction en masse de ces mêmes cellules par l'action fermentative du poumon et par la dispersion consécutive dans la circulation des granules pigmentaires restées libres. Le pigment contenu tout d'abord en très grande quantité à l'intérieur des grands macrophages appartenant aux organes hémopoïétiques subirait donc, dans la circulation, une plus large distribution dans toutes les cellules lymphocytaires du sang, qui participeraient également à l'élimination du pigment.

Nous avons constaté, en outre, *des « fausses zones » d'atélectasie partielle*; à l'examen microscopique, il existe en réalité une énorme dilatation du réseau capillaire des parois alvéolaires accompagnée d'une stase sanguine avec forte agglomération intravasculaire d'éléments lymphocytaires et monocytoïdes, et conséquemment une réaction tissulaire hyperplasique de cette paroi.

L'endothélium du réseau capillaire du poumon ne témoigne d'aucune capacité pexique ou phagocytaire au cours de cette infection.

Les formations lymphoïdes diffuses appartenant aux voies aériennes et sanguines du poumon, ne semblent pas se ressentir de l'infection paludéenne et leur aspect global demeure normal. On est même surpris de ne pas constater de transformations appréciables dans le tissu lymphoïde diffus, ou au moins, une agglomération de pigment dans les nodules lymphatiques qu'on rencontre habituellement au voisinage des bronches et des artères pulmonaires.

Il existe pourtant sur le trajet des petites bronchioles terminales ou des petits rameaux artériels, des amas cellulaires constitués de grands éléments de forme irrégulièrement polygonale, à noyau excentrique, polymorphe ou lobulé et dont le cytoplasme est rempli par un pigment lipochrome, mélangé à de fines granulations poussiéreuses noirâtres qui lui communiquent une teinte

jaune grisâtre. Ces amas cellulaires se disposent en croissant ou en anneau autour des petits tuyaux aériens ou sanguins, ou bien esquissent une forme triangulaire, au point de leur bifurcation, en y constituant de véritables nids cellulaires. Lorsque le volume de ces nids augmente, on remarque, parmi leurs grandes cellules lipopigmentaires, l'apparition d'autres cellules fusiformes sans contenu pigmentaire qui esquissent, par leur arrangement, des cloisons séparant des loges à l'intérieur de ces nids de cellules, ou bien établissent une démarcation nette par rapport au tissu conjonctif périphérique. Ces nids cellulaires semblent s'être développés dans l'adventice des petites bronchioles et des artérioles et font partie du système réticulo-histiocytaire diffus du poumon. Leurs éléments constitutifs ressemblent, par leur composition, structure et contenu pigmentaire, aux cellules à poussière qu'on rencontre habituellement dans les cavités aériennes du poumon.

Il nous semble que les grandes cellules lipo-pigmentaires des nids cellulaires péribronchiques et périartériels, représentent les histiocytes des parois alvéolaires ayant incorporé diverses substances étrangères provenant de la voie aérienne et se rassemblant ensuite dans les espaces lymphatiques périartériels et péribronchiques.

L'épithélium respiratoire des alvéoles garde sa structure et son comportement normal, au cours de cette infection, à moins qu'il ne survienne une complication pulmonaire. On remarque, ainsi, de très rares cellules épithéliales, appliquées isolément contre la face interne de la paroi alvéolaire et proéminant légèrement dans la cavité aérienne. Les cellules libres à l'intérieur des alvéoles (cellules à poussière), en dehors de complications pulmonaires, sont aussi très rares.

Au cours des infections graves, vers le déclin de la maladie, il peut survenir des complications pulmonaires caractérisées soit par l'apparition de foyers congestifs constituant des épanchements séro-sanguinolents intraalvéolaires avec réaction cellulaire presque nulle, soit, plus rarement encore, par une réaction inflammatoire en foyer avec abondante diapédèse granulocytique neutrophile et lymphocytaire, accompagnée d'un exsudat liquide, à l'intérieur des alvéoles.

Aucun des phénomènes histopathologiques décrits, ne s'observe au cours des infections palustres à marche chronique de nos animaux. Les rechutes déterminent leur réapparition d'une manière tout aussi évidente que dans les phases initiales de la maladie. Les accès de courte durée ne laissent pas de trace

durable dans la structure histologique du poumon, sauf, peut-être, un très léger épaississement des parois alvéolaires et des petits septa, circonscrit à quelques régions seulement.

Tous les phénomènes pulmonaires qui surviennent pendant la phase aiguë de la maladie sont transitoires. Il est probable que la répétition constante des troubles circulatoires déterminés par l'infection paludéenne au niveau du poumon peut aboutir à des modifications tissulaires qui s'installent définitivement et conduisent finalement à la sclérose de l'organe. Mais cette éventualité est du ressort de la pathologie humaine; elle ne se rencontre pas chez le *Macacus rhesus* infecté au *Pl. knowlesi,* qui généralement ne résiste pas longtemps à l'infection paludéenne.

SOMMAIRE ET CONCLUSIONS

Cette étude, commencée il y a trois ans, comporte pour la plupart des cas d'infection aiguë au *Pl. knowlesi* chez le *M. rhesus*. La prise et la fixation des fragments d'organes était faite soit en sacrifiant l'animal dans la période agonique, soit dans les premières heures après la mort. L'étude histopathologique des coupes était complétée avec celle des frottis par impression. Des méthodes variées de coloration ont été utilisées pour mener à bonnes fins ces études dont les résultats pourraient être résumés comme il suit :

La réponse de l'organisme du *M. rhesus* à cette infection se traduit — comme différents auteurs l'ont également montré — par une réaction de l'appareil réticulo-histiocytaire, constitué d'éléments mésenchymateux, répandus dans les divers tissus et organes et dont le rôle dans la défense de l'organisme contre le Plasmodium serait d'une importance particulière.

Le mécanisme de l'immunité acquise dans le paludisme n'est pas encore bien éclairci; si la stimulation des anticorps constitue encore un sujet de discussion, on ne pourrait pas nier les transformations morphologiques incontestables, subies au cours de l'infection par les éléments du système réticulo-histiocytaire dont les fonctions importantes sont : la phagocytose et l'emmagasinement des différentes substances organiques ou non organiques, qui envahiraient éventuellement le sang et les organes. Cet appareil de défense garde en outre « des potentialités prospectives » multiples, excessivement utiles à la défense de l'organisme.

La stimulation des propriétés : pexique et phagocytaire, paraît

être localisée dans certains territoires, si l'on en juge d'après les modifications morphologiques en quelque sorte spécifiques. C'est le système histiocytaire du foie et de la rate, et à un degré inférieur, celui de la moelle osseuse, qui réagit instantanément à l'envahissement du parasite, par une hyperplasie et une activité phagocytaire et pexique remarquables; ces éléments perdent ensuite leur liaison syncytiale et deviennent macrophages, — de vrais dépôts mobiles de restes emmagasinés (hématies, parasites, pigment, etc., etc.).

La carence fonctionnelle du système réticulo-histiocytaire d'autres organes (ganglions lymphatiques, taches laiteuses de l'épiploon, tissu conjonctif lâche, glandes, etc.) est due vraisemblablement à ses rapports différents avec la circulation sanguine locale. Nos recherches montrent une fois de plus que ce sont les éléments histiocytaires des territoires : hépatique, splénique et myéloïde osseux, interposés sur la voie de la circulation sanguine, qui manifestent les réactions les plus intenses et les plus étendues au cours de cette infection éminemment sanguine. Nous tenons cependant à attirer l'attention sur les différences d'activité des éléments histiocytaires de ces derniers organes : les cellules étoilées du foie et les cellules réticulaires stromales des cordons de Billroth de la rate, montrent la réaction phagocytaire la plus active; les cellules endothéliales des sinus veineux de la rate et celles des sinusoïdes veineux de la moelle osseuse, montrent une activité phagocytaire et pexique beaucoup moindre.

Les cellules réticulo-histiocytaires des follicules lymphatiques de la rate (comme celles d'autres organes lymphatiques) réagissent si faiblement qu'on pourrait vraiment les négliger au cours des procès réactionnels de l'organisme contre le parasite.

Cette différence d'activité pourrait être expliquée d'une part par leur rapport topographique avec le milieu sanguin (différent selon l'organe); par la différenciation physiologique et structurale, qui limite leurs aptitudes évolutives, d'autre part.

L'examen des coupes de moelle osseuse, dans notre cas, confirme indirectement que la circulation sanguine de cet organe est loin d'avoir le caractère lacunaire de la pulpe rouge splénique. On ne trouve d'hématies parasitées que dans les gros vaisseaux et les sinusoïdes veineux de la moelle osseuse; on ne trouve pas d'éléments parasités dans les mailles du réticulum stromal myéloïde. Par contre, dans la pulpe rouge de la rate, les éléments parasités se trouvent autant à l'intérieur des sinus veineux qu'en dehors d'eux, dans les mailles des cordons de Billroth.

Certains auteurs — Aschoff entre autres — considèrent les cellules endothéliales des sinusoïdes des glandes endocrines (en particulier la corticale de la surrénale et le lobe antérieur de l'hypophyse) comme appartenant au même système réticulo-histiocytaire et possédant des propriétés pexiques et phagocytaires au même titre que les cellules endothéliales des sinusoïdes du foie (cellules de Kupffer). Nous avons constaté, au cours de l'infection au *Pl. knowlesi*, que l'endothélium de toutes les glandes endocrines (y compris la corticale de la surrénale et l'hypophyse) ne diffère au point de vue fonctionnel en rien de l'endothélium vasculaire : *il est dépourvu de toute fonction pexique ou phagocytaire*. Les cellules adventitielles de ces sinusoïdes sont également inactives au cours de cette infection. Les grandes cellules monocytoïdes chargées de pigment, qu'on pourrait éventuellement trouver dans ces sinusoïdes, ne sont pas de formation locale et appartiennent à la circulation générale. A notre avis, les cellules monocytoïdes de la circulation, chargées de pigment, sont en rapport génétique avec l'hyperplasie du sytème réticulo-histiocytaire des organes hématopoïétiques. En effet, il n'y a que le système veineux de la rate et du foie qui est bourré de ces cellules, tandis que le sang artériel n'en contient qu'un nombre minime. La différence du nombre de ces éléments dans le sang du cœur droit et gauche confirme le fait exposé ci-dessus, tout à fait similaire à ce qu'on constate après une inoculation endoveineuse de carmin. Le poumon, qui s'interpose entre la circulation artérielle et veineuse, paraît faire office de filtre en retenant la plus grande partie de ces éléments dans ses veines septales où très probablement ils sont détruits.

La présence extrêmement rare de granules (uniques) de pigment dans les lymphocytes petits et moyens *sur les frottis seulement*, peut-elle constituer une preuve de l'origine des macrophages de ces éléments, comme le pensent Taliaferro et Mulligan, Garnham, etc., en accord avec l'opinion de Maximov ? Nous rappelons ici que l'examen de nos coupes de la rate montre une nécrose du centre clair des follicules de Malpighi accompagnée d'une hyperplasie de la zone marginale périfolliculaire et de la gaine périartérielle. Dans le centre clair, on ne voit que de rares macrophages remplis de débris nucléaires ; on n'y voit pas de pigment; la phagocytose ne s'exerce que contre les éléments cellulaires détruits et non pas contre les hématies parasités qu'on ne trouve qu'exceptionnellement à cet endroit (en cas d'hémorragie). Dans la zone marginale périfolliculaire (où

l'on trouve des hématies même à l'état normal), on voit au cours de l'infection un nombre excessivement réduit de macrophages; leur volume et leur charge pigmentaire sont visiblement moindres que dans la pulpe rouge. C'est étonnant de constater que dans cette partie du tissu splénique, si riche en éléments lymphoïdes, les macrophages se trouvent — sur les coupes — dans une proportion si réduite et qu'on n'y constate ni de formes intermédiaires, ni des lymphocytes à pigment. L'opinion des auteurs cités ci-dessus ne paraît pas trouver un appui de plus dans nos constatations histopathologiques.

Le processus de répartition des pertes subies par le système lymphoïde de la rate à la suite de la nécrose du centre folliculaire, a lieu dans l'organe même au niveau de la zone marginale périfolliculaire et de la gaine périartérielle et, non pas, dans d'autres organes lymphatiques.

Les pertes en globules rouges sont récupérées d'une part par une hyperplasie du tissu myéloïde osseux, d'autre part par l'éclosion de foyers d'érythropoïèse extramédullaire dans le foie, la rate, la surrénale et peut-être également dans le tissu rénal (examens concordants des coupes et des empreintes).

BIBLIOGRAPHIE

Adant (M.) : « Tentative d'inoculation du paludisme aux singes *(Pl. falciparum).* » (*Ann. Soc. belge de Méd. tropicale,* 1931, XI, 371.)

Bompiani (G.) : « Le alterazioni del rene nella malaria sperimentale da *Plasmodium knowlesi* nel *Macacus rhesus.* » (*Sperimentale,* 1936, XC, 359.)

Bompiani (G.) et Cassuto (N.) : « Note istologiche sulle lesioni renali sperimentalimente prodotte nelle scimmie del *Pl. knowlesi.* » (*Boll. e atti della Reale Accad. Med. di Roma,* 1936, LXII, 294.)

Brug (L.) : « Observation on Monkey Malaria. » (*Riv. di Malariologia,* Sez. I, 1934, XIII, 121.)

Cassuto (N.) : « Sulla patogenesi delle recidive a larghi intervalli nella malaria. Ricerche sperimentali sulla scimmia. » (*Rivista di Malariologia,* Sez. I, 1935, XIV, 384.)

Id. : « Il sistema reticulo-istiocitario nella malaria delle scimmie con particolare riguardo ai fenomeni immunitari. » (*Rivista di Malariologia,* Sez. I, 1936, XV, 240.)

Chand (K.) et Harbhagwan : « Some unsuccessful attempts to transmit Monkey Malarial Parasites to common Laboratory animals. » (*Records of the Malaria Survey of India,* 1934, IV, 373.)

Chopra (R.-N.), Das Gupta (B.-M.) et Roy (A.-C.) : « On the mode of action of Atebrin on *Pl. knowlesi.* A preliminary note. » (*Indian Med. Gazette,* 1936, LXXI, 710.)

Chopra (R.-N.), Ganguli (S.-K.), et Roy (A.-C.) : « On the action of antima-

larial remedies on monkey malaria. » (*Indian Med. Gazette,* 1936, LXXI, 443.)

Id. : « On the relationship between the Quinine concentration in the circulating blood and parasite count in monkey malaria. » (*Indian Medical Gazette,* 1935, LXX, 62.)

Christophers (R.) : « Malaria from a zoological point of view. » (*Proc. Royal Soc. of Med.,* 1934, vol. XXVII, 991.)

Ciuca (M.), Ballif (L.), Chelarescu (M.), Lavrinenko (M.) et Zotta (E.) : « Contribution à l'étude de l'action pathogène de *Pl. knowlesi* pour l'homme (considérations sur l'immunité naturelle et l'immunité acquise contre cette espèce de parasite). » (*Bull. Soc. Pathol. exotique,* 1937, XXX, 305.)

Ciuca (M.), Tomescu (P.), Badenski (G.), Badenski (A.), Ionescu (P.) et Teriteanu (E.) : « Contribution à l'étude de la virulence de *Pl. knowlesi* chez le singe et chez l'homme. » (*Arch. roum. Pathol. expérim.,* 1937, X, 5.)

Clark (H.-C.) et Dunn (L.-H.) : « Experimental Efforts to transfer Monkey Malaria to Man. » (*Amer. J. Trop. Med.,* 1931, XI, 1.)

Coggeshall (E.-T.) et Kumm (H.-W.) : « Demonstration of passive immunity in experimental Monkey Malaria. » (*J. exper. Med.,* 1937, LXVI, 177.)

Coggeshall (L.-T.) et Eaton (M.-D.) : « The complement fixation reaction in Monkey Malaria. » (*J. of exper. Med.,* 1938, LXVII, 871.)

Coggeshall (L.-T.) et Kumm (H.-W.) : « Effect of repeated superinfection upon the potency of immune serum of monkeys harboring chronic infections of *Plasmodium knowlesi.* » (*J. of experimental Medicine,* 1938, LXVIII, 17.)

Coggeshall (L.-T). et Eaton (M.-D.) : « The quantitative relationship between immune serum and infective dose of parasites as demonstrated by the protection test in monkey malaria. » (*J. of experimental Medicine,* 1938, LXVIII, 29.)

Coggeshall (L.-T.) : « Splenomegaly in experimental Monkey Malaria. » (*American J. of Tropical Med.* 1937, XVII, 605.)

Das Gupta (B.-M.) : « Experimental investigation into the Duration of Tolerance to Re-infection in Monkey Malaria. » (*The Indian Med. Gazette,* 1937, LXXII, 726.)

Eaton (M.-D.) : « The agglutination of Plasmodium knowlesi by immune serum. » (*J. of experim. Medicine,* 1938, LXVII, 857.)

Epstein (E.) : « Beitrag zur Theorie und Morphologie der Immunität. Histiocytenaktivierung in Leber, Milz und Lymphknoten des Immuntieres (Kaninchen). » (*Wirchovs Archiv,* 1929, Bd. 273, p. 89.)

Ehrich (W.) (Rostock) : « Die Leukocyten und ihre Entstehung. » (*Ergeb. d. Allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie des Menschen u. der Tiere. Lubarsch u. Ostertag,* 1934, Bd. XXIX.)

Fahr (Th.) : « Speicherung-Nephrosen. » (*Handbuch d. spez. pathologischen Anatomie u. Hist. Henke-Lubarsch,* Bd. VI/1, Niere., 264, 279.)

Ferrata (A.) : *Le emopatie.* Millano, 1933.

Garnham (P.-C.-C.) : « The Placenta in malaria with special reference to reticulo-endothélial immunity. » (*Trans. of the Royal Soc. of trop. Med. a. Hyg.,* 1938, t. 32, n° 1.)

Gilbert et Weinberg : *Traité du Sang.* Paris, Baillière, 1913.

Green (R.) : « A malarial Parasite of Mallayan Monkeys and its Development in Anopheline Mosquitoes. » (*Trans. Royal Soc. of Tropical Med.,* 1932, XXV, 455.)

Hartmann (A.) : « Die Milz. » (*Handbuch d. mirk. Anatomie des Menschen, v. Möllendorf,* 1930, Bd. VI/1.)

Heiss (R.) : « Der Atmungsapparat (Lunge). » (*Handbuch der mikr. Anatomie des Menschen, v. Möllendorf,* 1936, Bd. V/3.)

Hellman (T.) : « Die Lymphknoten. » (*Handbuch d. mikr. Anatomie des Menschen, v. Möllendorf,* 1930, Bd. VI/1, Julius Springer, Berlin.)

HOBER (R.) : « Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe. » (*Die Mikroskopische Analyse der Harnbildung. Nierensekretion,* 830.)

HUECK (W.) : *Morphologische Pathologie,* 1937.

IONESCU-MIHAIESTI (C.), ZOTTA (G.), RADACOVICI (E.) et BADENSKI (G.) : « Transmission expérimentale à l'homme du paludisme propre aux singes. » (*C. R. Soc. Biologie,* 1934, CXV, 1311.)

JASWANT (S.) et HARBHAGWAN : « Failure to produce Infection in two species of the lower oriental Monkeys by the injection of Malarial Sporozoites from naturally infected Anophelines. » (*Records of the Malaria Survey of India,* 1935, V. 495.)

JUNGEBLUT (W.-C.) : « Die Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die Infektion und Immunität. » (*Ergeb. der Hygiene, Bakter. Immunitätsforschung u. exp. Med.,* 1930, Bd. XI.)

JOLLY (J.) : *Traité technique d'hématologie.* Paris, Maloine, 1923.

JOLLY (A.-M.-D.), LAVERGNE et TANGUI : « Etude expérimentale du *Pl. knowlesi* chez le singe et chez l'homme. » (*Annales Inst. Pasteur,* 1937, LVIII, 297.)

KHAZAN (C.) et HORBHAGWAN : « Some unsuccessful attempts to transmit monkey malarial parasites to common laboratory animals. » (*Records of Malaria Survey of India,* 1934, IV, 373.)

KNOWLES (R.) et GUPTA DAS (B.-M.) : « A study of Monkey Malaria and its experimental transmission to man. » (*Indian Med. Gazette,* 1932, LXVII, 301.)

ID. : « Latent Malaria infection in monkeys. » (*Indian Medical Gazette,* 1934, LXIX, 541.)

KNOWLES (R.) : « Monkey Malaria. » (*Brit. Med. J.,* 1935, 1020.)

KRISHNAN, SMITH et CHIRANDILAL : « Contribution to protozoal immunity. Part. I. The effect of splenectomy on the course of Malarial infection in Monkey. » (*Indian Journal of Med. Res.,* 1933, XXI, 343.)

KRISHNAN, SMITH et LAL (CH.) : « Contribution to protozoal Immunity. Part. II. Immunity to malaria in monkeys and the effect of Splenectomy on it. » (*Indian J. of Med. Res.,* 1934, XXI, 639.)

KRISHNAN (K.-V.), CHOPRA (R.-N.) et MUKHERJEE (S.-N.) : « Contributions to Protozoal Immunity. Part. III. The rôle of electrical charge in phagocytosis of red cells. » (*Indian J. of Med. Res.,* 1935, XXIII, 253.)

LAVERAN (A.) : *Paludisme.* Masson, Paris, 1892.

LÉVI-VALENSI (A.) et MONTPELLIER (J.) : « Considérations anatomopathologiques sur quelques cas de paludisme à forme pernicieuse. Le blocage du système réticulo-endothélial. » (*C. R. II^e Congrès international du Paludisme,* Alger, 1930, t. 1, p. 645.)

MAJID (S.-A.) : « Note on some unsuccessful attempts to infect a Monkey by injection of living malarial sporozoïtes. » (*Records of the Malaria Survey of India,* 1933, III, 475.)

MALAMOS (B.) : « Die Rolle des Retikulo-Endothelialen System, insbesondere der Milz bei Affenmalaria. » (*Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg.,* 1934, XXXVIII, 326.)

ID. : « Ueber eigentliche Parasitenkapseln bei menschlicher malaria (*Pl. vivax, Pl. ovale*) und Affenmalaria (*Pl. knowlesi*). » (*Arch. f. Schiffs-u Tropenhyg.,* 1934, XXXVIII, 342.)

ID. : « Ueber eine Beobachtung von Erythrozyten-Agglomeration in Ausstrichpräparaten bei Affen-Malaria *(Plasmodium-knowlesi).* » (*Riv. di Malariologia* [sez. I], 1937, XVI, 91.)

ID. : « Immunitätsfragen bei experimenteller Malaria *(Affenmalaria).* » (*Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg.,* 1937, XLI, 162.)

MALAMOS (B.) et NAUCK (E.-G.) : « Die Malariaplasmodien der Affen. » (*Z. blatt f. Bakt.,* 1935, CXVII, 193.)

ID. : « Die Malariaplasmodien der Affen. » (*Z. blatt f. Bakt.,* 1935, CXVII, 241.)

MARCHOUX (E.) : « Paludisme. » (*Traité de Méd. et de Thérap.* Gilbert-Carnot, Baillière, Paris, 1926.)

MARGINESA (P.) : « Tentativi di transmissione delle malaria alla scimmia ed al coniglio. » (*Riv. di Malariologia,* 1929, VIII, 685.)

MAS Y MAGRO (F.) : « Etudes sur le monocyte. » (*Le Sang,* 1936, t. 10, 1033; 1937, t. 11, 565.)

MAXIMOV (A.) : « Bindegewebe und blutbildende Gewebe. » (*Handbuch der Mikroscop. Anatomie des Menschen, v. Möllendorf,* 1927, Bd. II/1.)

MOLDAWSKA-KRITCHEWSKAVA (V.), EINHORN (E.) et SOUKHOVA (L.) : « Sur les réactions des tissus dans le paludisme expérimental des chardonnerets. » (*Annales Inst. Pasteur,* 1937, t. 59, n° 2, 219.)

MOLLENDORF (W. v.) : « Der Erkretionsapparat. » (*Handbuch d. mirk. Anatomie des Menschen, v. Möllendorf,* 1930, Bd. VII/1.)

MOSNA (E.) : « L'azione della Chinina e dell'Atebrin sul *Pl. knowlesi.* » (*Riv. di Malariologia,* 1936, XV, 99.)

ID. : « La transmissione del *Plasmodium knowlesi* a scimmie africane. » (*Riv. di Parassitologia,* 1938, II, 45.)

MULLIGAN (H.-W.) : « Descriptions of two species of monkey Plasmodium isolated from S. irus. » (*Arch. of Protistenkunde,* 1935, LXXXIV, 285.)

MULLIGAN (H.-W.) et SINTON (J.-A.) : « Studies in immunity in Malaria. Part II. Superinfection with various strains of monkey malaria parasites. » (*Records of Malaria Survey of India,* 1932-33, III, 529.)

ID. : « Studies in immunity in Malaria. Part III. Multiple superinfections with various strains of *Pl. knowlesi.* » (*Records of Malaria Survey of India,* 1932-33, III, 809.)

NAPIER et CAMPBELL : « Observations on a Plasmodium infection with causes haemoglobinuria in certain species of monkey. » (*Indian Medical Gazette,* 1932, LXVII, 246.)

NATALI (C.) : « Histologische Untersuchungen ueber Nebennierenveränderungen bei einem Fall von Malaria Tropica und verfluchende Untersuchungen an Nebennieren experimentell infizierter Affen *(Pl. knowlesi).* » (*Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg.,* 1934, XXXVIII, 243.)

NAUCK (E.-G.) : « Chemotherapische Versuche bei Affenmalaria *(Pl. knowlesi).* » (*Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg.,* 1934, XXXVIII, 313.)

NAUCK (E.-G.) et MALAMOS (B.) : « Ueber die Wirkungsweise der Malariaheilmittel bei Affenmalaria. » (*Klin. Wochenschrift,* 1936, B. XV, 888.)

ID. : « Ueber Immunität bei Affenmalaria. » (*Zschrft. f. Immunitätsforschung,* 1935, LXXXIV, 337.)

ID. : « Thorotrast-Speicherung bei experimentellen Affenmalaria (*Pl. knowlesi).* » (*Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg.,* 1936, XL, 187.)

NICOL (W.-D.) : « Monkey Malaria in G. P. I. » (*British Med. Journal,* 1935, vol. II, 760.)

PAISSEAU et LEMAIRE : « De l'insuffisance surrénale dans le paludisme. » (*Presse médicale,* 1916, n° 67, 545.)

PANDIT (S.-R.) : « The morphology of malarial parasite. » (*Records of Malaria a Survey of India,* 1935, V. 389.)

PITTALUGA (G.) : *Les enfermedades del sistema reticulo-endoteliale.* Madrid, 1934.

ROBERTSON (A.) : « Reticulocyte response in mice, rats, guinea-pigs and monkeys infected with *Plasmodium knowlesi.* » (*J. of tropical Med.,* 1935, XXXVIII, 237.)

RODHAIN (J.) et VAN DEN BERGHE (L.) : « Contribution à l'étude des plasmodiums des singes africains. » (*Ann. Soc. belge de Méd. tropicale,* 1936, XVI, 521.)

RODHAIN (J.) : « La réceptivité des singes africains au *Pl. knowlesi.* » (*C. R. Soc. Biologie,* 1936, CXXIII, 1003.)

Rooyen (C.-E. van) et Pile (G.-R.) : « A note on the pathology of *Pl. knowlesi*. Infection in man. » (*Brit. Med. Journal*, 1935, vol. II, 840.)

Id. « Observations on infections by *Pl. knowlesi* (ape malaria) in the treatment of general paralysis of the in same. » (*Brit. Med. Journal*, 1935, vol. II, 662.)

Row (R.), Dall (N.-P.) et Gollerkesi (G.-V.) : « On the effects of quinine, atebrin and plasmoquine on experimental reduced Malaria in the Macaccus Monkey and on some of the pathological changes observed. » (*Indian J. of Med. Res.*, 1933, XXI, 295.)

Seyfarth (Carly) : « Die Malaria. » (*Handbuch der spez. Pathol. Anatomie u. Hist. Henke-Lubarsch*, Bd. I/1 Blut-Lymphkusten, 1926, 178.)

Schilling : « Immunität bei Malaria und ihre praktische Bedeutung. » (*Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg.*, 1937, XLI, 443.)

Schwetz (J.) : « Sur les parasites malariens (Plasmodium) des singes supérieurs (anthropoïdes) africains. » (*C. R. Soc. Biologie*, 1933, CXII, 710.)

Id. : « Sur les parasites malariens (Plasmodium) des singes inférieurs africains. » (*C. R. Soc. Biologie*, 1933, CXII, 1220.)

Id. : « Contribution à l'étude des parasites malariens (Plasmodium) des singes inférieurs africains. » (*Zblt. f. Bakter. I. Orig.*, 1933, CXXX, 111.)

Id. : « Study in african Monkeys. » (*Riv. di Malariologia* (sez. I), 1934, XIII, 143.)

Seemann (G.) : *Histobiologie der Lungenalveole. Jeud.*, 1931.

Sinton (J.-A.) et Mulligan (H.-W.) : « Note on an intradermal Reaction in Monkey Malaria. » (*Indian J. of Med. Res.*, 1932, XX, 581.)

Sinton (J.-A.) : « The Malaria Parasites of the Oriental Monkey Silenus irus. » (*Reprinted from Current Science*, 1934, III, 48.)

Id. : « A quartan malaria parasite of the oriental Monkeys S. irus (*M. cynomolgus*). » (*Records of Malaria Survey of India*, 1934, IV, 379.)

Id. : « Studies in immunity in Malaria. Part. V. The nature of the tolerance shown by S. irus to infection with *Pl. knowlesi*. » (*Records of Malaria Survey of India*, 1935, V, 501.)

Id. : « Some problems in the host-parasite relationship in the malarial infections of man and others animals. » (*Records of Malaria Survey of India*, 1937, VII, 85.)

Sinton (J.-A.) et Harbhagwan : « Studies in immunity in Malaria. Part. IV. The results of multiple heterologous superinfections, with a discussion of their relationship to some epidemiological problem and to the general principles of treatment. » (*Records of Malaria Survey of India*, 1935, V, 307.)

Sinton (J.-A.) et Mulligan (H.-W.) : « Studies in Immunity in Malaria. Part. I. An intradermal reaction in Malaria infections in monkeys. » (*Records of Malaria Survey of India*, 1932, III, 323.)

Id. : « A critical Review of the literature relating to the identification of the malarial parasites recorded from monkeys of the families Cercopithecidae and Colobidae. » (*Records of Malaria Survey of India*, 1932, III, 357.)

Id. : « Mixed infections in the malaria of the lower monkeys. Part. I. Mixed infections as the cause of apparent variations in the morphology and pathogenity of Simian Plasmodia. » (*Records of Malaria Survey of India*, 1932, III, 719.)

Id. : « Mixed infections in the Malaria of the lower Monkeys. Part. II. The probable occurrence of mixed infections in some of the older records of Monkey Malaria. » (*Records of Malaria Survey of India*, 1932, III, 769.)

Steinfeld (F.) : « Uebertragungsversuche von Menschenmalaria auf Affen. » (*Archiv. f. Schiffs-u. Tropenhyg.*, 1929, XXXIII, 592.)

Sternberg (C.) (Wien) : « Die Lymphknoten. » (*Handbuch spez. pathol. Anatomie u. Histol. Henke-Lubarsch*, 1926, Bd. I/1, 249.)

TALIAFERRO (W.-H.). « Experimental Studies on the Malaria of Monkeys. » (*American J. of Hygiene*, 1932, XVI, 429.)

TALIAFERRO (W.-H.) et TALIAFERRO (L.-G.) : « Morphology, Periodicity and course of Infection of Plasmodium brasilianum in Panamanian Monkeys. » (*American J. of Hygiene*, 1934, XX, p. 1-I, p. 50-II, p. 60-III.)

TALIAFERRO (W.-H.), TALIAFERRO (L.-G.) et CANNON (P.-R.) : « The transmission of Plasmodium falciparum to the Howler Monkey, Alouatta sp. I. General Nature of the Infections and Morphology of the Parasites. » (*Amer. J. of Hygiene*, 1934, XIX, 318.) — « II. Cellular Reactions. » (*Ibid.*, p. 335.)

TALIAFERRO (W.-H.) et CANNON (P.-R.) : « The cellular reactions during Primary infections and superinfections of Plasmodium brasilianum in Panamanian Monkeys. » (*J. of infect. Diseases*, 1936, LIX, 72.)

TALIAFERRO (W.-H.) et MULLIGAN (H.-W.) : « The Histopathology of Malaria with special Reference to the function and origin of the Macrophages in Defense. » (*Indian Med. Research Memoirs*, suppl. Series to *Indian J. Med. Res.*, 1937, n° 29, VIII-138.)

VOLTERRA (MARIO) : « Il sistema Reticulo-istiocitario. » (*Lo sperimentale*, 1927, an. LXXXI, fasc. IV.)

WEYER (F.) : « Versuche zur Ubertragung der Affenmalaria durch Stechmücken. » (*Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg.*, 1937, XLI, 167.)

EXPLICATION DES PLANCHES

Planche I.

FIG. 1. — (Hématoxyline-éosine. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss). Obj. 20.) — Centre clair *(cc)* d'un corpuscule de Malpighi, avec destruction et disparition des grands éléments lymphoïdes; écorce lymphocytaire du follicule *(el)* raréfiée par endroits ; nombreux fragments nucléaires (corps tingibles); zone marginale périfolliculaire *(zm)* envahie par de nombreuses hématies parasitées; absence de grands macrophages.

FIG. 2. — (Hématoxyline de Mallory. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss). Obj. 20.) — Corpuscule de Malpighi avec centre clair *(cc)* en voie de nécrose; on y remarque la disparition des grandes cellules lymphoïdes, la présence de nombreux noyaux des cellules réticulaires et de nombreux corps tingibles; écorce lymphocytaire du follicule *(el)* très amincie en train de disparaître par endroits; zone marginale périfolliculaire *(zm)* avec réticule fibrineux *(rf)*; artère centrale du follicule *(ac)*; absence de macrophages.

Planche II.

FIG. 3. — (Eosine - bleu de toluidine. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss). Obj. 20.) — Centre clair folliculaire *(cc)* du corpuscule de Malpighi atteint de nécrose; destruction lymphocytaire partielle de l'écorce du follicule *(el)*; autour, la zone marginale périfolliculaire *(zm)* contenant de nombreux noyaux clairs nucléolés entourés d'un cytoplasme basophile mal contouré; rares noyaux lymphocytaires et absence de macrophages; rares érithrocytes parasités.

Fig. 4. — (Eosine - bleu de toluidine. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss). Obj. 10.) — Vue d'ensemble d'un corpuscule de Malpighi montrant l'étendue de la zone marginale périfolliculaire *(zm)* par rapport au follicule, et sa différenciation nette de la pulpe rouge environnante *(pr)*, très riche en macrophages *(gm)* bourrés de gros blocs de pigment.

Planche III.

Fig. 5. — (Hématoxyline de Mallory. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss). Obj. 20.) — Branche dilatée de la veine porte périlobulaire *(vp)* du foie, contenant de nombreuses cellules monocytoïdes *(cm)* chargées de pigment. Dans les sinusoïdes *(S)*, on voit les cellules de Kupffer *(cK)* hypertrophiées et remplies de nombreux blocs de pigment. Les cellules hépatiques *(ch)* conservent leur aspect normal.

Fig. 6. — (Hématoxyline-éosine. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss). Obj. 10.) — Coupe longitudinale d'une veine centro-lobulaire *(vcl)* du foie, dans laquelle s'ouvrent de nombreux sinusoïdes *(s)* contenant des macrophages *(gm)* très volumineux bourrés de blocs de pigment. Ces derniers éléments y sont indiqués par des mottes noires, plus nombreuses dans le voisinage des veines centrales et très discrètes dans le reste du lobule. Les cellules de Kupffer *(cK)* chargées de pigment, contrastent avec les cellules hépatiques des travées de Remak *(tR)*. (Animal ayant succombé longtemps après la cessation des accès paludéens.)

Planche IV.

Fig. 7. — (Hématoxyline-éosine. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss). Obj. 10.) — Parenchyme hépatique limitrophe de la veine centro-lobulaire *(vcl)*, entamé de nécrose. Cellules hépatiques *(ch)* atrophiées et réduites à des « ombres cellulaires »; cellules de Kupffer *(cK)* surchargées de pigment proéminant au milieu des sinusoïdes *(s)*; cellules hépatiques des travées de Remak *(tR)* bien conservées.

Fig. 8. — (Hématoxyline Weigert - Van Gieson. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss). Obj. 20.) — Veine septale *(vs)* du poumon, remplie presque exclusivement d'éléments lymphoïdes du sang; très nombreuses cellules monocytoïdes *(cm)* contenant du pigment; parois des alvéoles pulmonaires *(ap)* avec capillaires dilatés, contenant aussi des cellules sanguines lymphoïdes et monocytoïdes.

Planche V.

Fig. 9. — (Hématoxyline-éosine. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss). Obj. 20.) — Glomérules rénaux *(gl)* avec exsudat *(egl)* ressemblant morphologiquement à celui du tube contourné I *(tcI)*; on y remarque son abondance au niveau du pôle urinaire et son absence du côté du pôle vasculaire. Les cellules endothéliales de la capsule sont aplaties, tandis que les cellules des tubes contournés I sont remplies de granulations ou de vacuoles. Ces dernières cellules contrastent vivement avec celles des tubes contournés II *(tcII)* dont le cytoplasma est homogène.

Fig. 10. — (Hématoxyline-éosine. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss). Obj. 20.) — Section transversale du rein au niveau de la partie supérieure des pyramides de Malpighi (substance médullaire) : canaux collecteurs *(ccl)* à épithélium très altéré; nombreuses cellules desquamées et granules dans la lumière des canaux; branche ascendante *(taH)* et branche descendante *(tdH)* de l'anse de Henle d'aspect presque normal; capillaires sanguins *(cp)* remplis d'hématies parasitées.

Planche VI.

Fig. 11. — (Hématoxyline de Mallory. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss)...) — Section transversale du rein au niveau des radiations médullaires de la corticale (pyramides de Ferrein); lumière des canaux collecteurs *(ccl)* avec granules intensivement colorés et appliqués contre la surface de l'épithélium très altéré; branches ascendantes *(taH)* et descendantes *(tdH)* de l'anse de Henle complètement exempies de pareils granules; tubes contournés I *(tcI)* à épithélium très vacuolisé.

Fig. 12. — (Hématoxyline-éosine. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss). Obj. 20.) — Section longitudinale de la pyramide de Malpighi montrant la lumière des canaux collecteurs *(ccl)* remplie de cellules desquamées, de détritus cellulaires et de granules particulières, constituant de véritables cylindres granulo-épithéliaux *(cye)*; branches ascendantes de l'anse de Henle *(taH)* indemnes.

Planche VII.

Fig. 13. — (Hématoxyline-éosine. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss). Immersion.) — Substance corticale surrénale au niveau de la zone réticulaire; sinusoïdes *(s)* dilatés et remplis presque exclusivement d'hématies parasitées *(hp)*; sinusoïdes contenant de grandes cellules monocytoïdes *(cm)* chargées de pigment; travées parenchymateuses comprimées et légèrement atrophiées; cellule surrénale *(csr)*.

Fig. 14. — (Hématoxyline-éosine. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss). Obj. 40.) — Substance corticale surrénale au niveau de la zone réticulaire : à l'intérieur des sinusoïdes *(s)*, des amas cellulaires sanguins de la série lymphoïde et érythroblastique constituent de véritables foyers de myélopoïèse extramédullaire *(mgl)*; cellule du parenchyme glandulaire de la surrénale *(csr)*.

Planche VIII.

Fig. 15. — Empreintes de moelle osseuse. (Méthode de Giemsa. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss). Immersion). — Mégacariocyte *(mkc)*; myélocyte *(my)*; granulocyte neutrophile *(grn)*; grand macrophage *(gm)*.

Fig. 16. — Frottis de sang prélevé pendant l'accès de paludisme expérimental du singe. (Méthode de Giemsa. Microphotographie. App. Phocu (Zeiss). Immersion.) — Hématie *(h)*; rosace *(r)*; anneau *(a)*.

Planche IX.

Fig. 17. — (Hématoxyline-éosine. Dessin à la chambre claire. Oc. 10 ×. Obj. 40.) — Champs microscopique représentant partiellement un corpuscule de Malpighi avec fonte nécrobiotique du centre clair folliculaire; de nombreux corps tingibles *(ct)* groupés autour des noyaux macrophagiques *(gm)*; écorce lymphocytaire *(el)* du follicule, mince et raréfiée, avec réticule fibrineux *(rf)*; zone marginale périfolliculaire *(zm)*; artère centrale du follicule *(ac)*.

Planche X.

Fig. 18. — (Eosine - bleu de toluidine. Chambre claire. Oc. 5 ×. Obj. 40.) — Corpuscule de Malpighi avec artère centrale *(ac)*; centre clair du follicule libre de grands éléments lymphoïdes; quelques rares groupes de corps tingibles; écorce lymphocytaire du follicule *(el)* raréfiée; zone marginale périfolliculaire *(zm)* très hypertrophiée; pulpe rouge *(pr)*, riche en grands macrophages *(gm)* contrastant avec la zone marginale périfolliculaire *(zm)*.

Fig. 19. — (Helly-hématoxyline de Mallory. Chambre claire. Oc. 10 ×. Immersion.) — Nombreux macrophages *(gm)* en activité, au centre clair folliculaire (corpuscule de Malpighi); rares lymphocytes *(ly)*; noyaux clairs nucléolés appartenant au syncytium réticulaire *(cr)*.

Planche XI.

Fig. 20. — (Hématoxyline de Mallory. Chambre claire. Oc. 15 ×. Immersion.) — Veine splénique enchâssée dans le trabécule fibreux de l'organe *(trs)*; cellules endothéliales *(ce)* boursouflées, avec cytoplasme bourré de granulations colorées en rouge, proéminant dans la lumière du vaisseau; nombreuses cellules monocytoïdes *(cm)* chargées de pigment dans la lumière vasculaire; sinus veineux *(sv)* de la pulpe rouge auprès du trabécule fibreux.

Fig. 21. — (Hématoxyline de Mallory, Chambre claire. Oc. 5 ×. Immersion.) Fragment de lobule hépatique avec espace portobiliaire *(epb)*; veine porte périlobulaire *(vp)* remplie de nombreuses cellules monocytoïdes *(cm)* chargées de pigment; sinusoïdes avec cellules de Kupffer *(cK)* hypertrophiées, contenant des granules pigmentaires; travées de Remak *(tR)* d'aspect normal.

Planche XII.

Fig. 22. — (Hématoxyline de Mallory. Chambre claire. Oc. 5 ×. Immersion.) — Veine septale *(vs)* du poumon, bourrée de nombreuses cellules monocytoïdes *(cm)* pigmentaires et d'éléments lymphoïdes variés; endothélium *(ev)* du vaisseau; lumière des capillaires alvéolaires *(cp)* avec cellules monocytoïdes contenant du pigment; alvéoles pulmonaires *(ap)* entièrement vides.

Fig. 23. — (Hématoxyline de Mallory. Chambre claire. Oc. 10 ×. Immersion.) — Section transversale des tubes contournés I *(tcI)* avec cellules épithéliales remplies de nombreuses granulations sécrétoires *(grs)*; dans la lumière du tube, exsudat liquide *(etc)* précipité au contact des fixateurs (aspect finement poussiéreux); capillaires sanguins *(cp)* contenant des hématies *(h)*.

Planche XIII.

Fig. 24. — (Hématoxyline de Mallory. Chambre claire. Oc. 10 ×. Immersion.) — Section de la corticale du rein : tubes contournés I *(tcI)* revêtus d'un épithélium avec bordure en brosse *(bb)* et à cytoplasme rempli de petites vésicules et vacuoles *(va)*; les noyaux de l'épithélium *(ntc)* arrondis; dans la lumière de tubes, un exsudat précipité sous forme de petites granulations poussiéreuses ou de mottes. Epithélium des tubes contournés II *(tcII)* exempt de granulations et de vacuoles; à l'intérieur des tubes, des granules *(egr)* colorés en rouge; hématies parasitées *(hp)* dans les capillaires.

Fig. 25. — (Hématoxyline de Mallory. Dessin à la chambre claire. Oc. 10 ×. Immersion.) — Section des tubes contournés I *(tcI)* avec épithélium à bordure en brosse; dans la lumière des tubes, un exsudat liquide coagulé sous forme de petites vésicules *(exv)* ou de bulles *(eb)*, constituées par une substance finement granulaire; capillaires sanguins *(cp)* à hématies non parasitées.

Planche XIV.

Fig. 26. — (Hématoxyline-éosine. Chambre claire. Oc. 10 ×. Immersion.) — Tubes contournés I *(tcI)* à épithélium avec bordure en brosse *(bb)*; dans la partie basale des cellules, des vésicules *(vs)* renfermant une substance de couleur jaune ocre; dans leur partie apicale, des vacuoles *(va)*; dans la lumière du tube, un exsudat précipité en fine poussière, reproduisant des formes bulleuses *(eb)*. L'épithélium des tubes contournés II *(tcII)* paraît intact; cellules épithéliales desquamées *(ced)* et granules acidophiles dans la lumière des tubes; hématies parasitées *(hp)* dans les capillaires.

Fig. 27. — (Hématoxyline-éosine. Chambre claire. Oc. 10 ×. Immersion.) — Fragment de corticale surrénale (zone réticulée) : sinusoïdes *(s)* dilatés remplis d'hématies parasitées *(hp)*; grands éléments monocytoïdes *(cm)* surchargés de pigment à l'intérieur des sinusoïdes; cellules du parenchyme surrénal *(csr)* d'aspect normal.

Planche XV.

Fig. 28. — (Hématoxyline-éosine. Chambre claire. Oc. 10 ×. Immersion.) — Région médullaire surrénale avec cellules glandulaires actives *(csr)*, à protoplasme vacuolisé *(vcs)* à la périphérie; cellules glandulaires *(csrl)* ratatinées, à cytoplasme foncé et petit noyau irrégulier, très riche en chromatine; noyaux clairs et allongés dans les cellules *(cr)* du réticule stromal.

Fig. 29. — Empreinte du foie. (Méthode de Giemsa. Oc. 10 ×. Immersion.) — Erythroblaste polychromatophile *(Ep)*; lymphocyte *(ly)*; grand macrophage *(gm)*; érythroblaste basophile *(Erb)*.

Planche XVI.

Fig. 30. — Empreinte du foie. (Méthode de Giemsa. Oc. 10 ×. Immersion.) — Grand macrophage *(gm)*; hématie parasitée *(hp)*; lymphocyte *(ly)*.

Fig. 31. — Empreinte du foie. (Méthode de Giemsa. Oc. 10 ×. Immersion.) — Grand macrophage *(gm)*; lymphocyte *(ly)*; hématie parasitée *(hp)*; granulocyte neutrophile *(grn)*; érythroblaste basophile *(Erb)*; myéloblaste *(my)*; monoblaste *(mob)*; mésolymphocyte *(mly)*.

Planche XVII.

Fig. 32. — Empreinte de surrénale. (Méthode de Giemsa. Oc. 10 ×. Immersion.) — Cellule surrénale *(csr)*; hématie parasitée *(hp)*; différentes formes évolutives du parasite *(p)*.

Fig. 33. — Empreinte de rate. (Méthode de Giemsa. Oc. 10 ×. Immersion.) — Grand macrophage *(gm)*; splénocyte *(spc)*; cellule réticulaire splénique *(cr)*; hématie parasitée *(hp)*.

Planche I

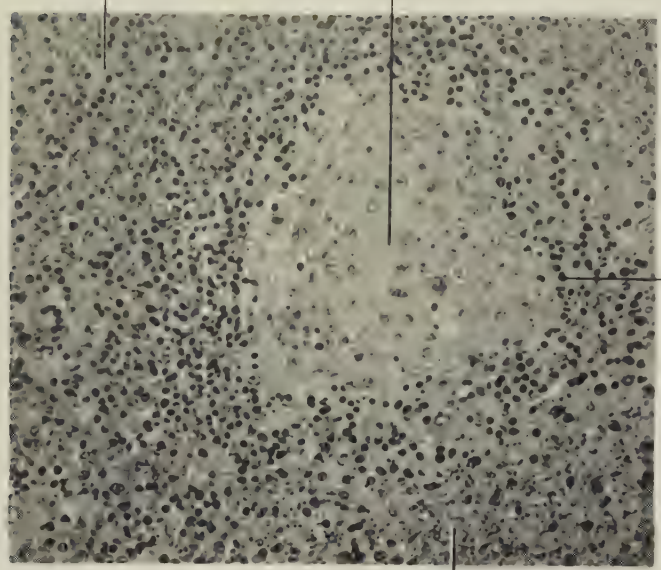


Fig. 1

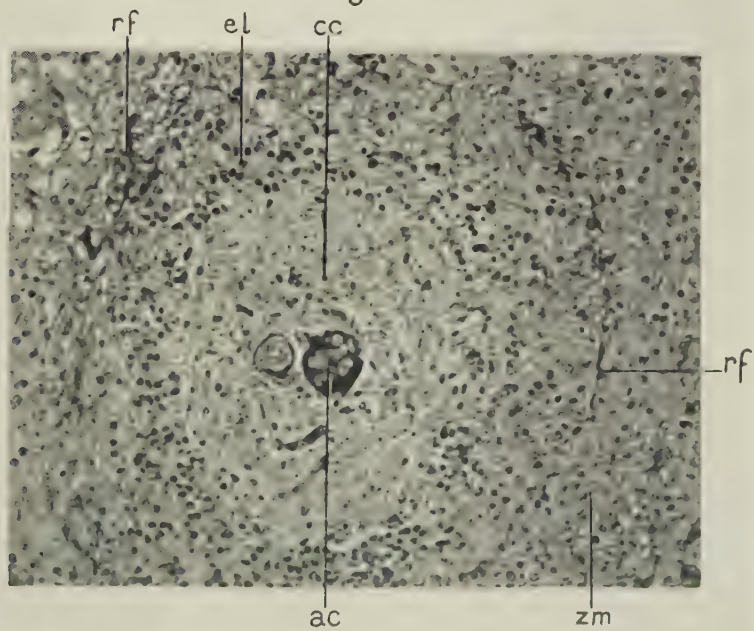


Fig. 2

Planche II

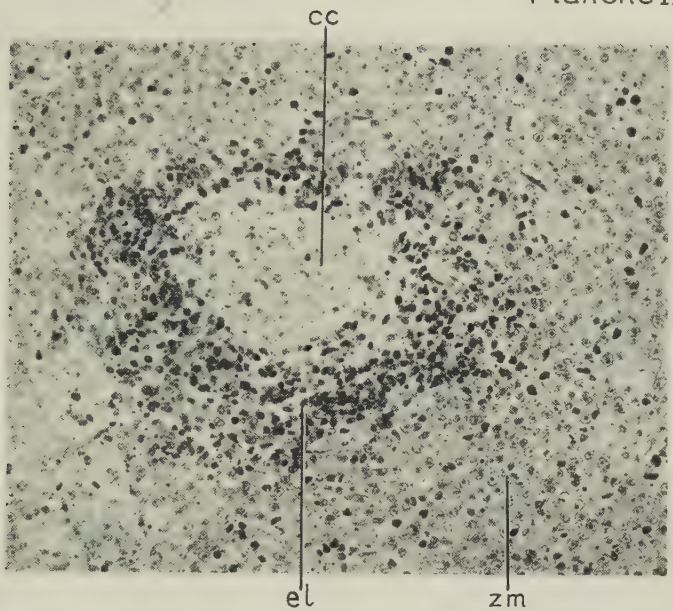


Fig. 3

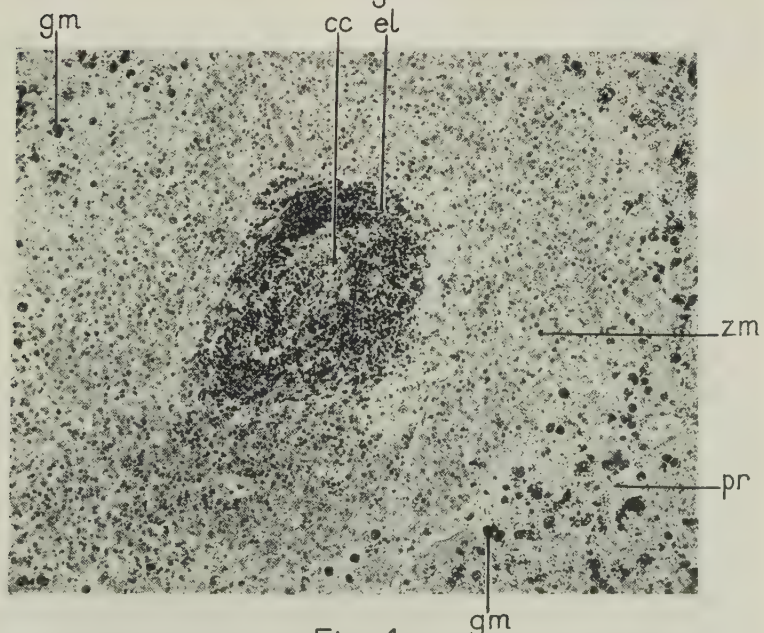


Fig. 4

Planche III

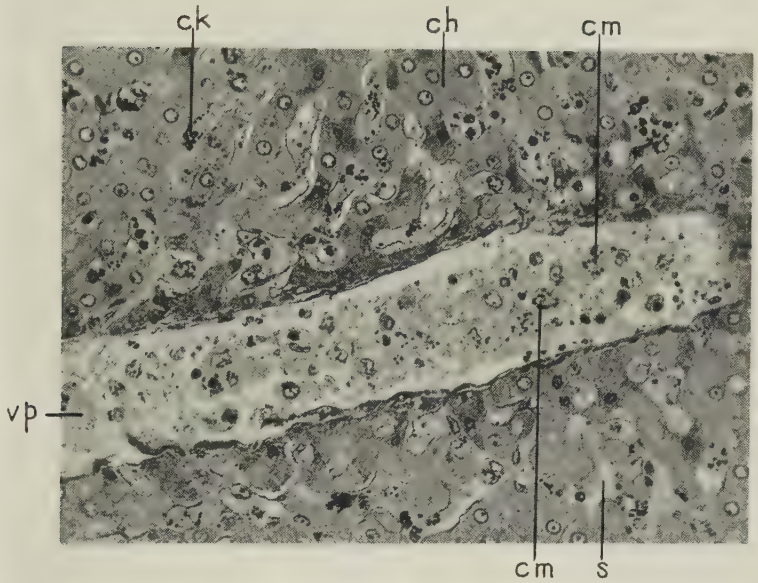


Fig. 5

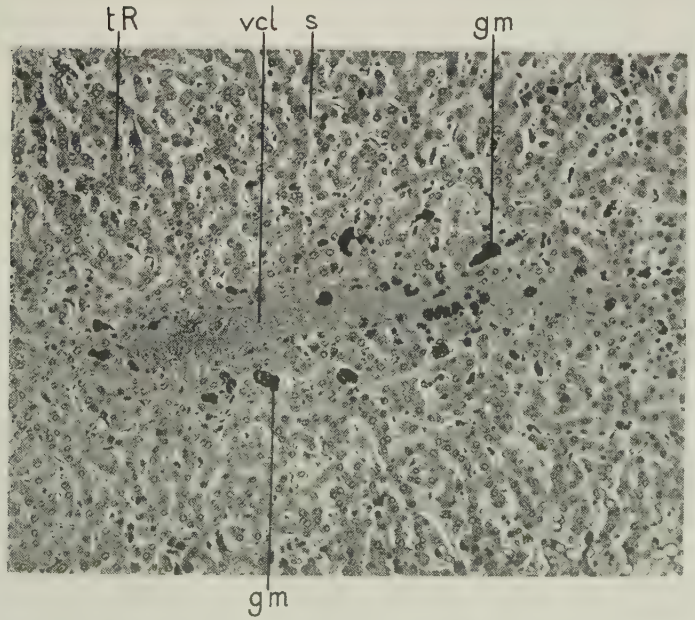


Fig. 6

Planche IV

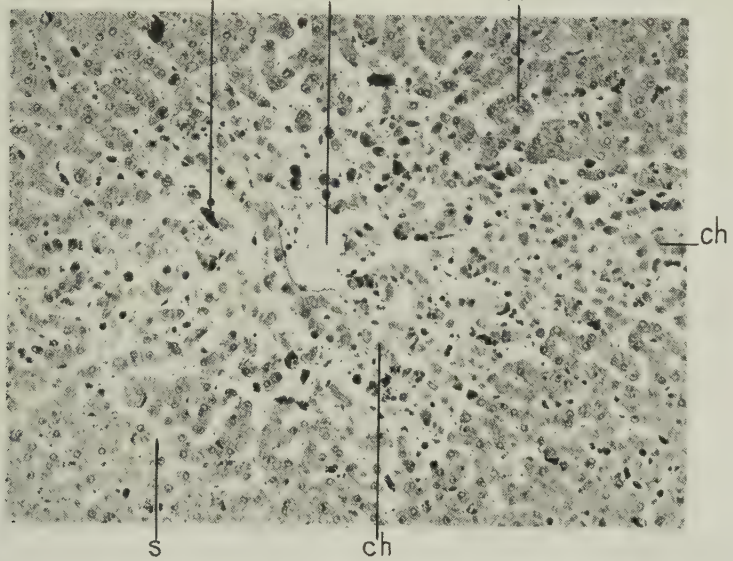


Fig. 7

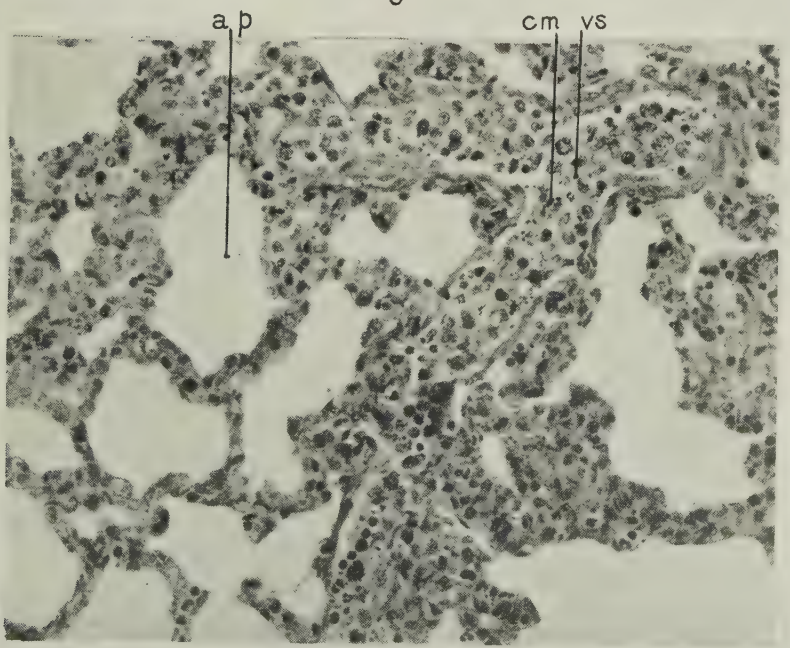


Fig. 8

Planche V

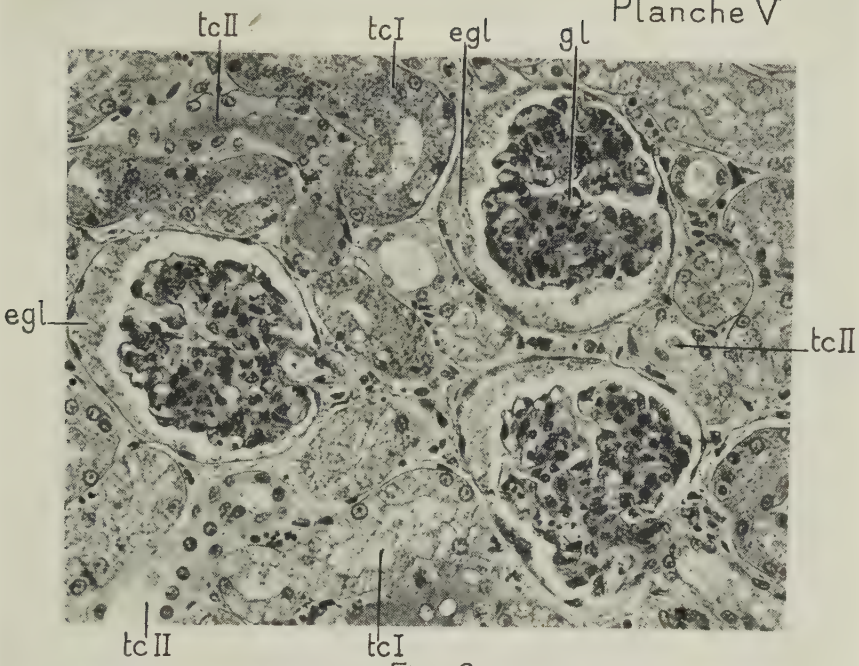


Fig. 9

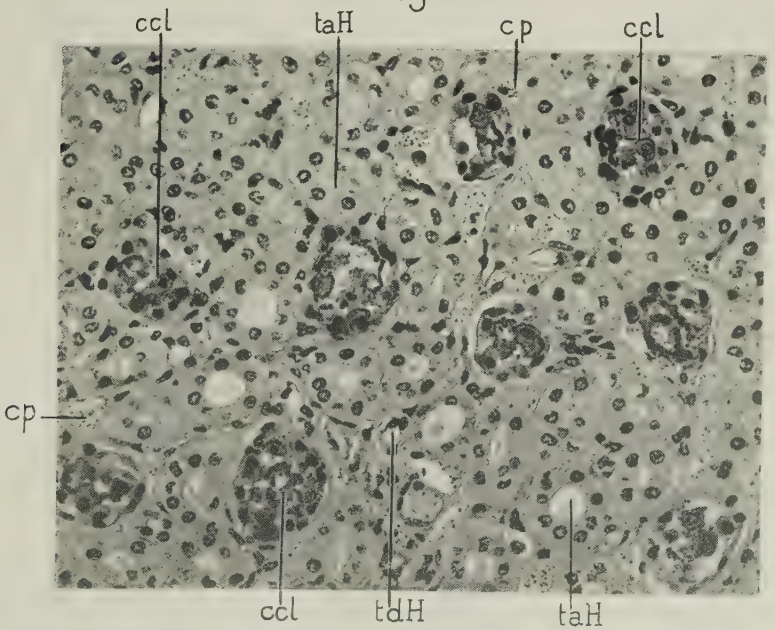


Fig. 10

Planche VI

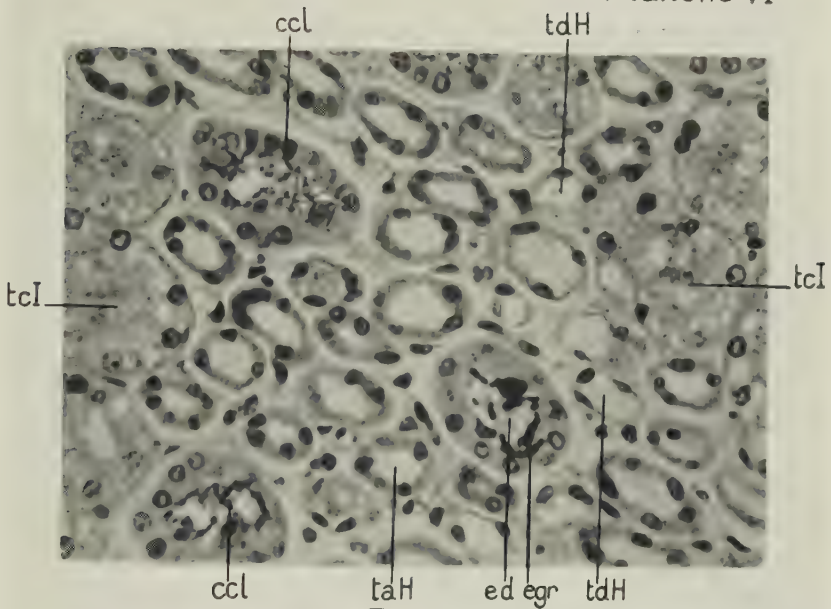


Fig. 11

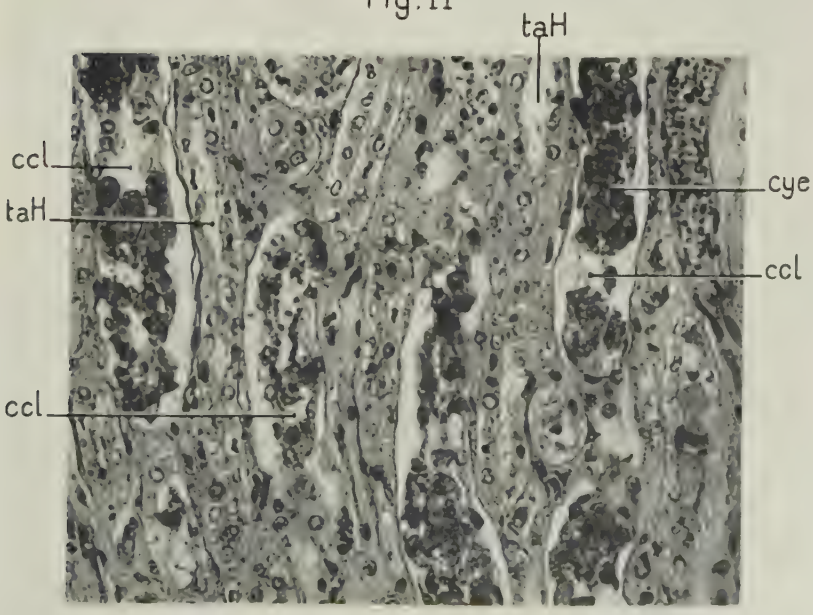


Fig. 12

Planche VII

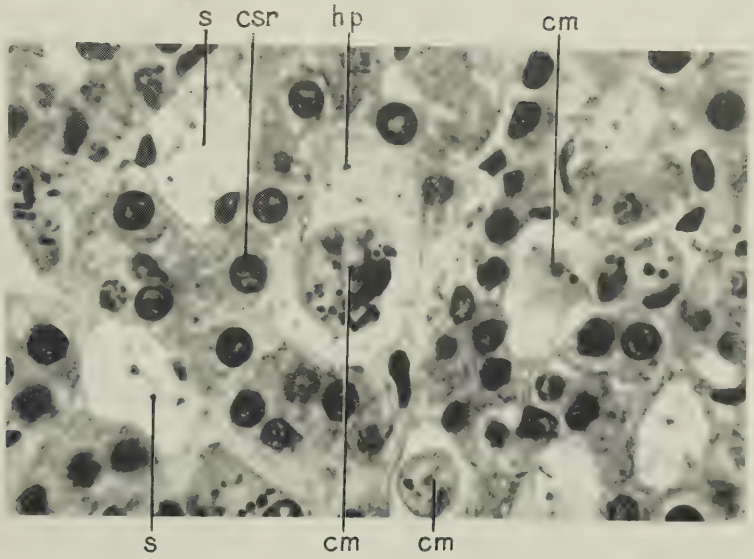


Fig 13

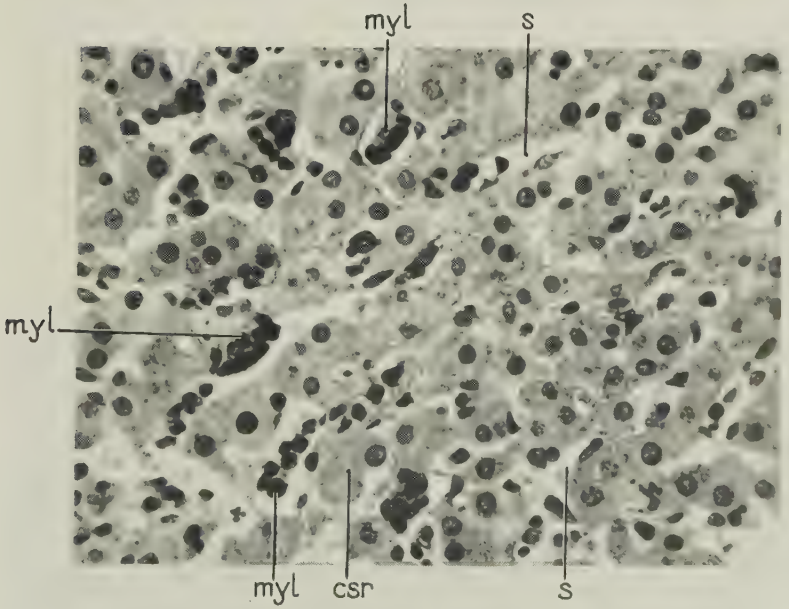


Fig 14

Planche VIII

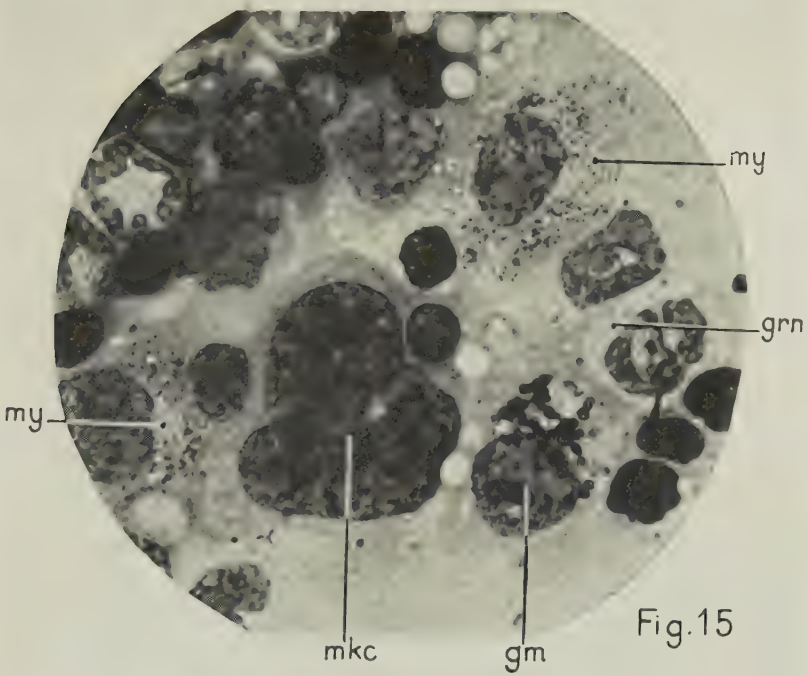


Fig. 15

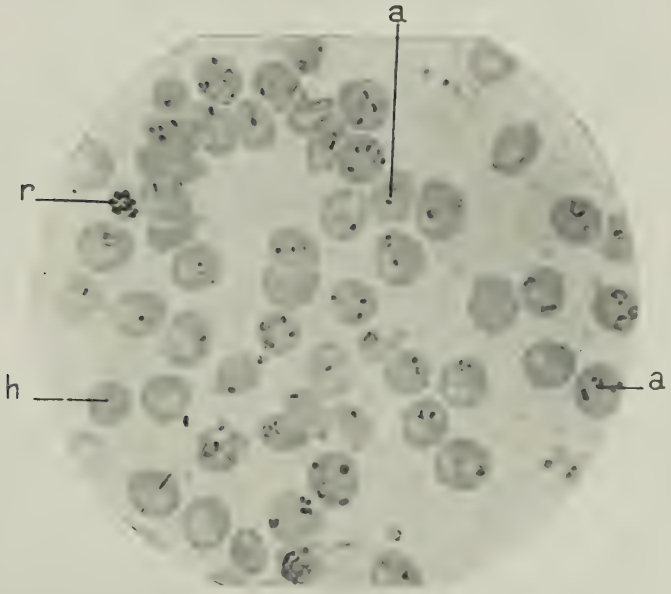


Fig. 16

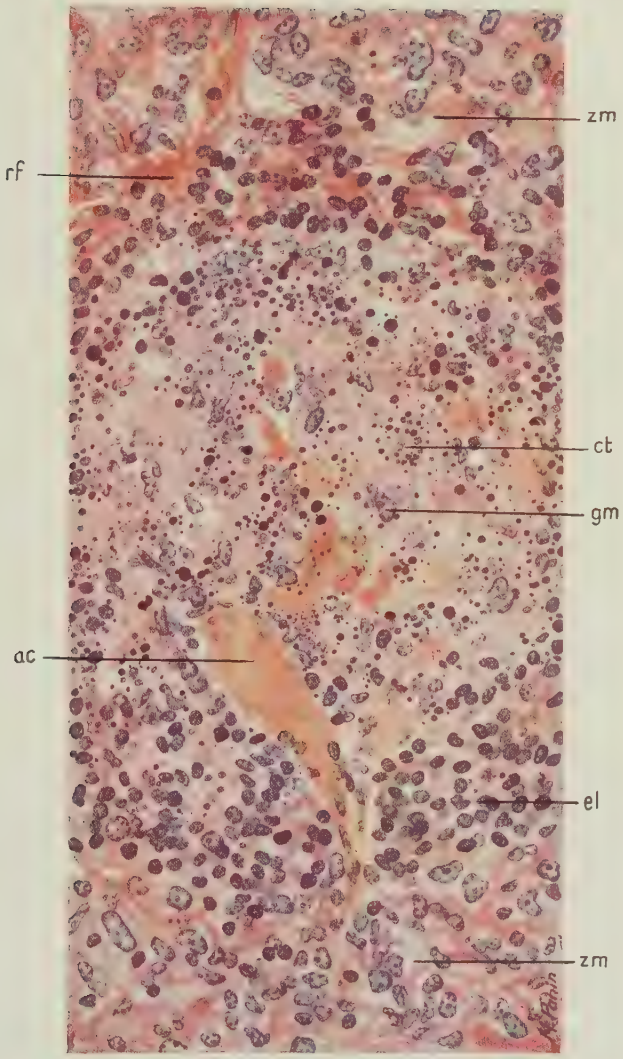


Fig. 17

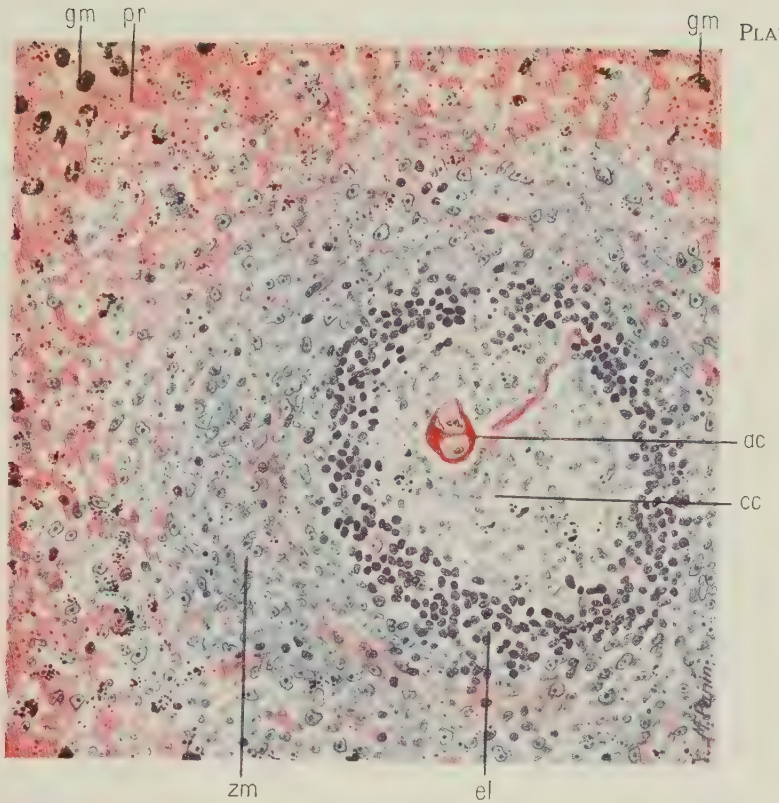


Fig.18

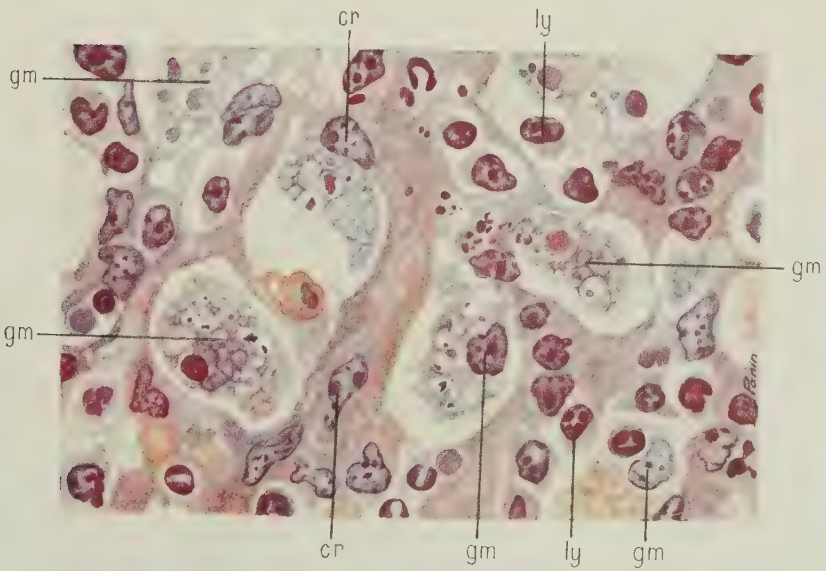


Fig.19

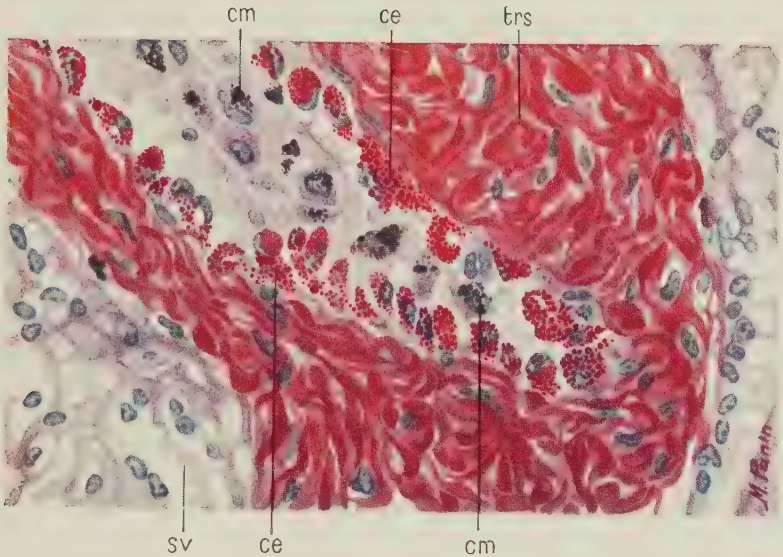


Fig. 20

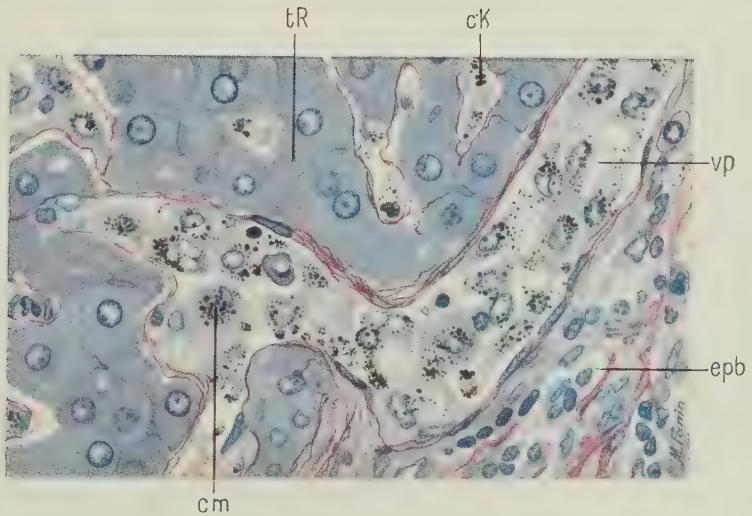


Fig. 21

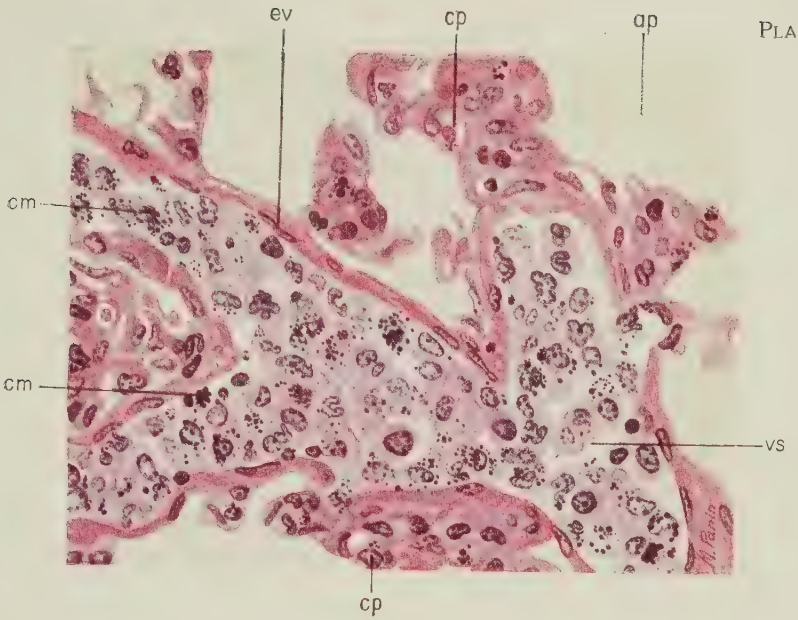


Fig. 22

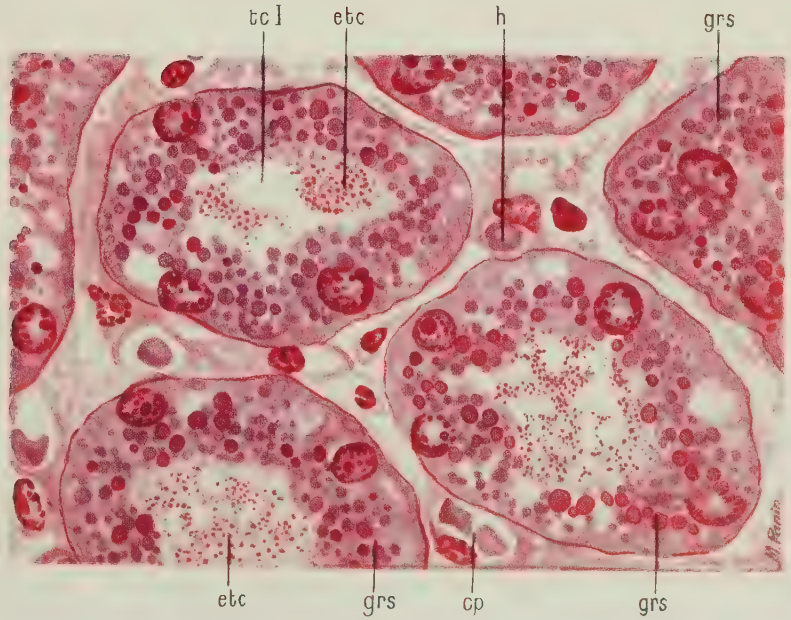


Fig. 23

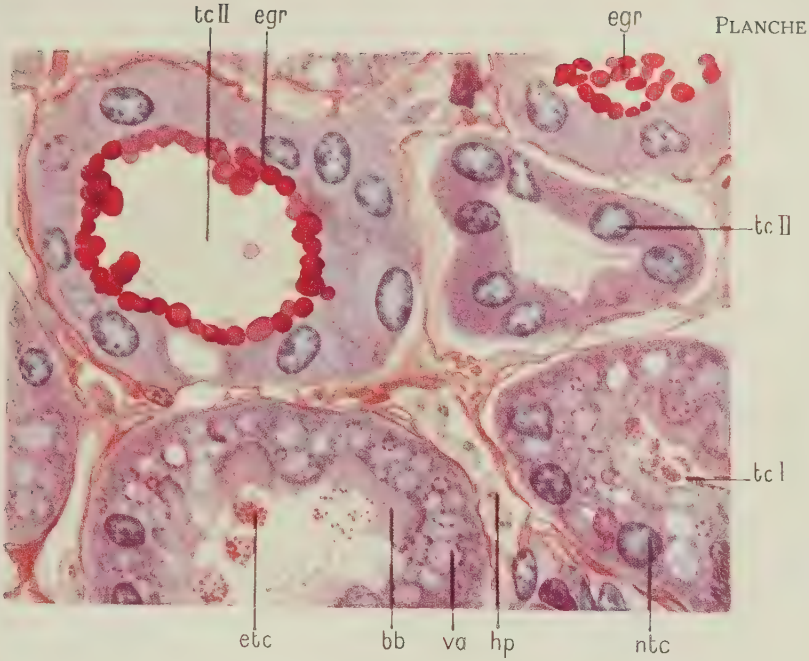


Fig. 24

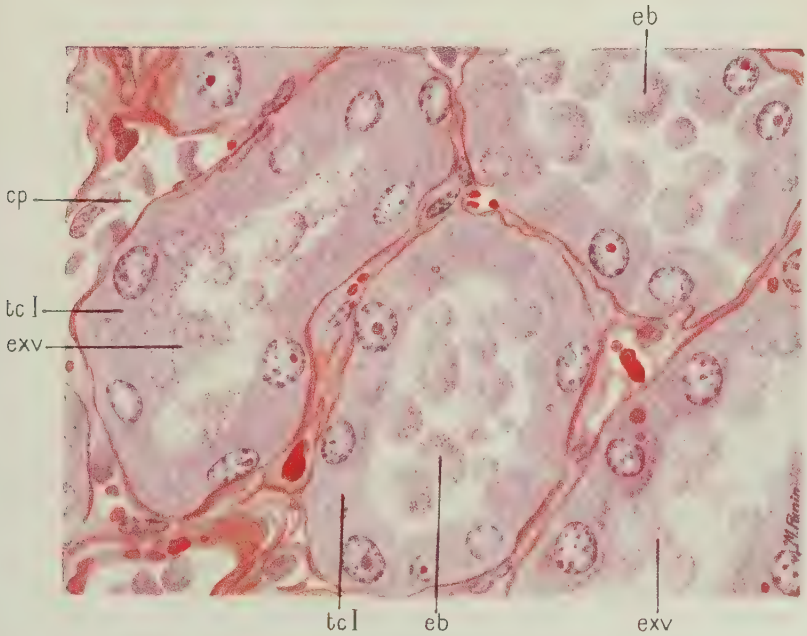


Fig. 25

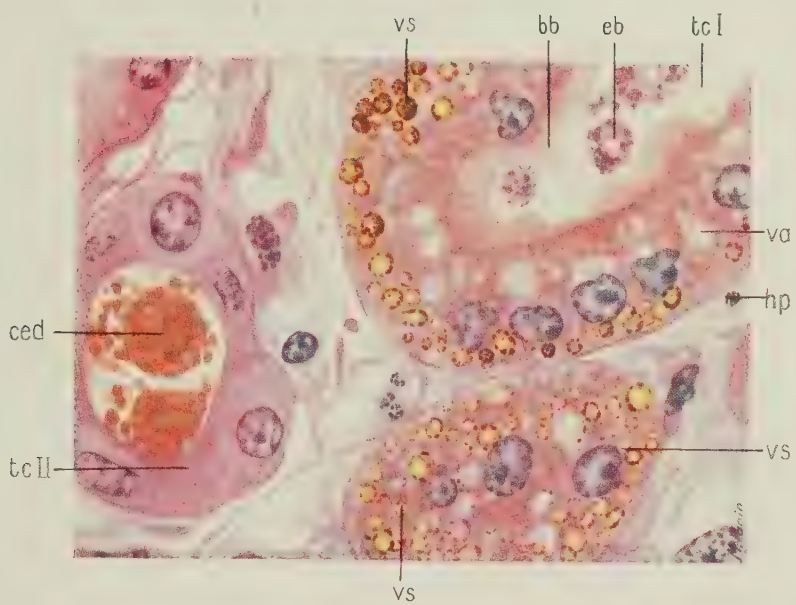


Fig. 26

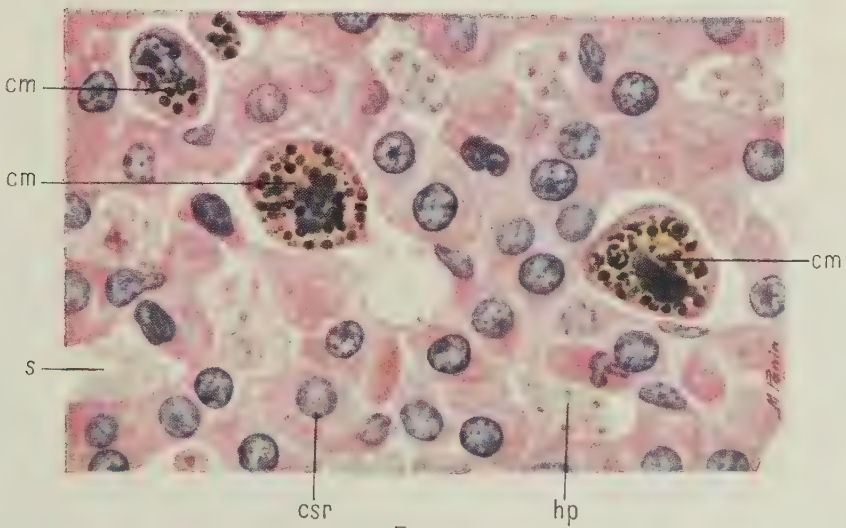


Fig. 27

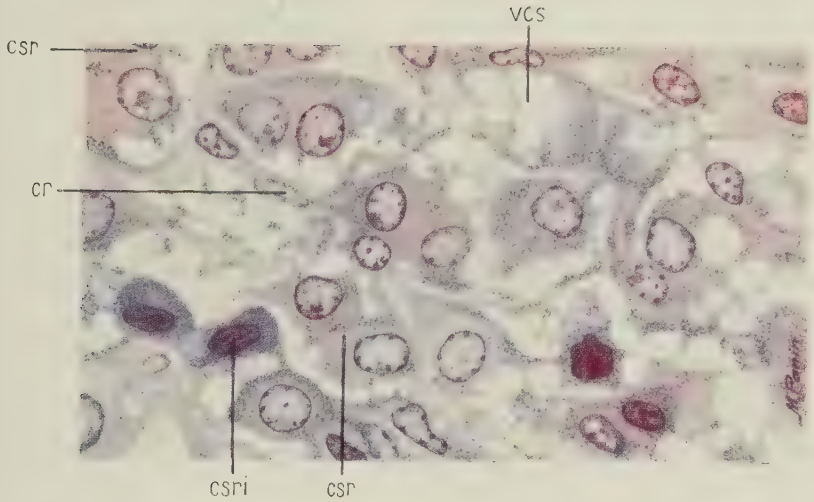


Fig. 28

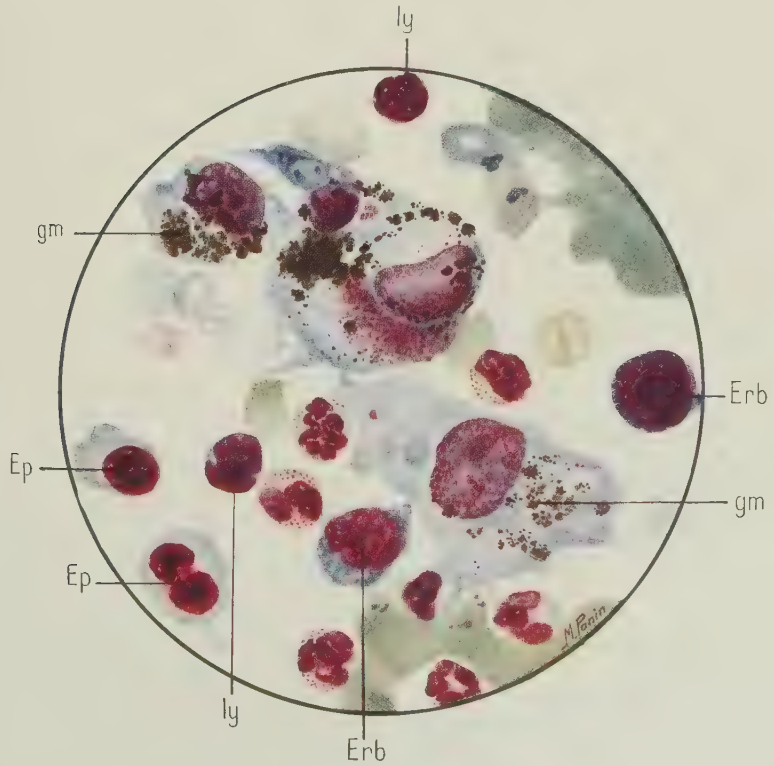


Fig. 29

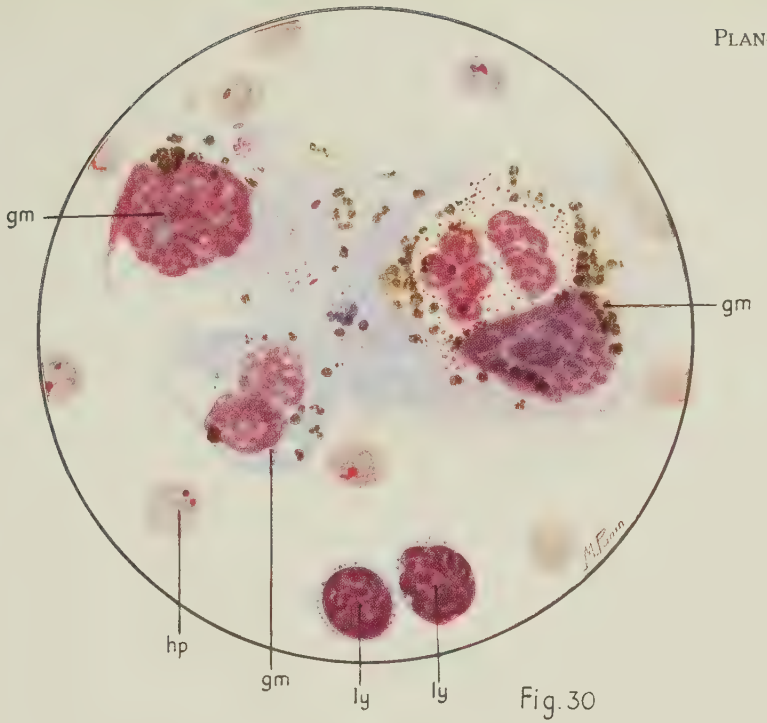


Fig. 30

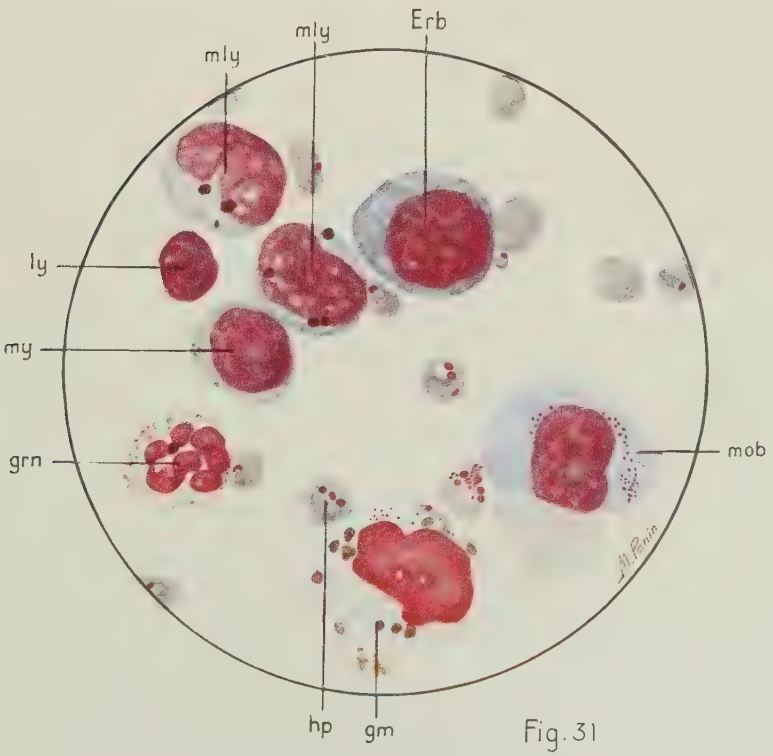


Fig. 31

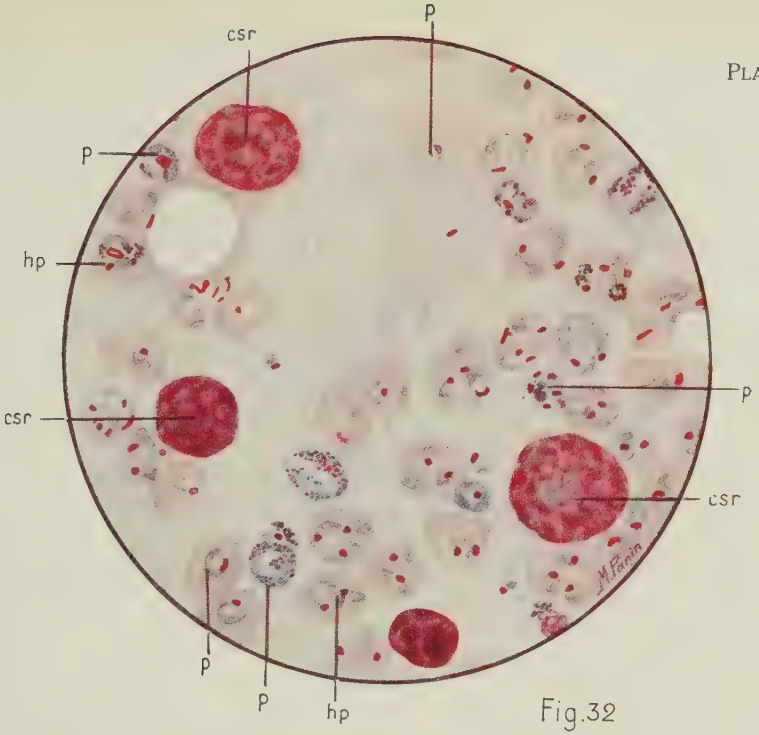


Fig.32

Fig.33

CONTRIBUTIONS A L'ÉTUDE DU *PL. FALCIPARUM*

(Observations sur une souche de parasite qui a subi de nombreux passages)

par

M. CIUCA, L. BALLIF, M. CHELARESCO et N. LAVRINENKO

(Institut J. Cantacuzène
et Station de Malariathérapie de Socola)

Cette souche de *P. falciparum,* utilisée dans notre service de malariathérapie de Socola depuis 1927, fut l'objet d'une série de recherches, qui nous ont permis d'apporter des contributions intéressantes sur la virulence de cette espèce, le degré de réceptivité des malades appartenant à un pays paludéen, sur les caractères de la maladie intentionnellement provoquée et son traitement (1).

Nous donnons dans cette note nos observations faites sur la biologie du parasite et sur la maladie expérimentale au cours des derniers 54 passages (du 101e-155e passage).

Les graphiques 1 à 5 montrent la succession des passages, la composition des groupes de malades soumis à la malariathérapie et le pouvoir infectant du sang de certains malades pour les moustiques, en rapport avec le nombre des formes d'exflagellation qui existent dans le sang.

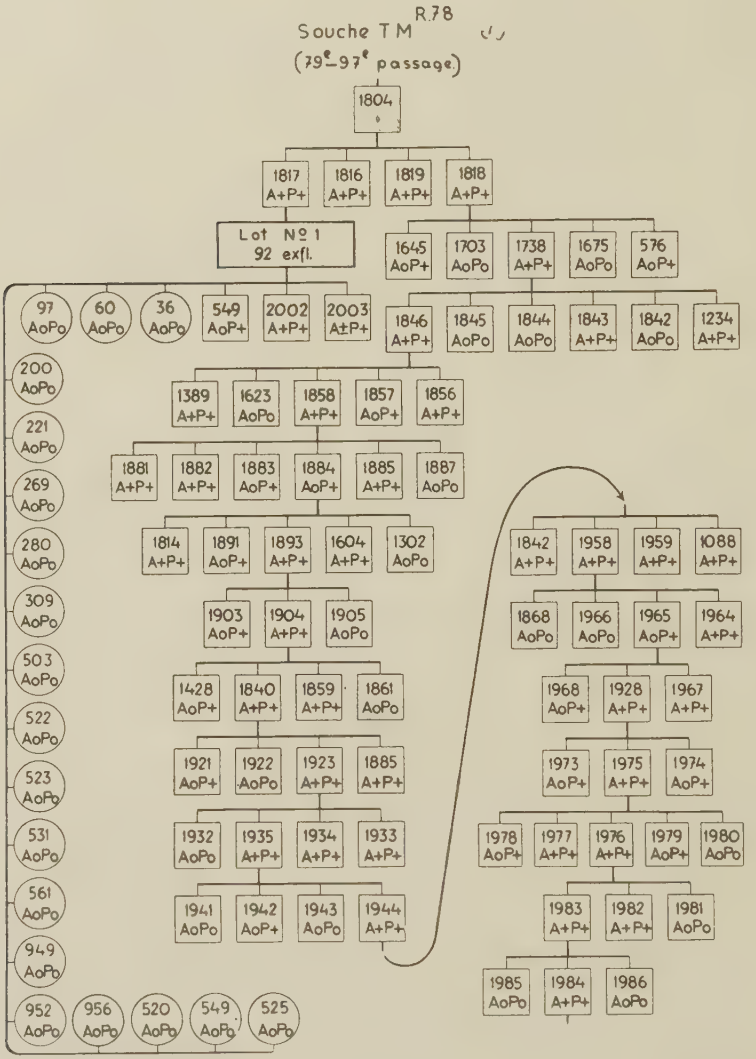
L'historique complet de notre souche T. M.[78] peut être résumé comme il suit :

a) Les premiers 78 passages directs sur l'homme (publiés antérieurement) ont été effectués de 1927 à 1933; les observations recueillies sur 683 malades, et les résultats de nos recherches sur le traitement, ont fait l'objet des publications antérieures citées ci-dessous.

b) Au cours de l'année 1933-1934, 21 passages de plus ont été

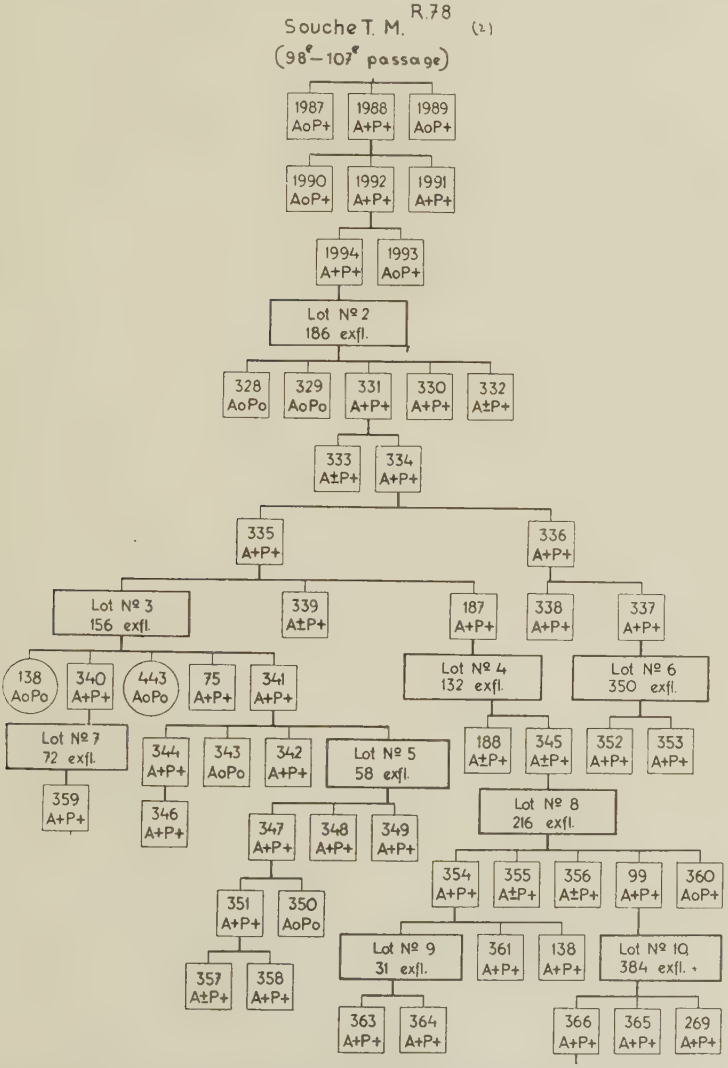
(1) *Rivista di Malariologia,* anno XIV, 1935, Sezione I, Suppl. n° 6, volume hommagial I. Cantacuzène, Masson, 1934.

effectués également par inoculation de sang virulent. Le nombre des malades inoculés a été de 83.



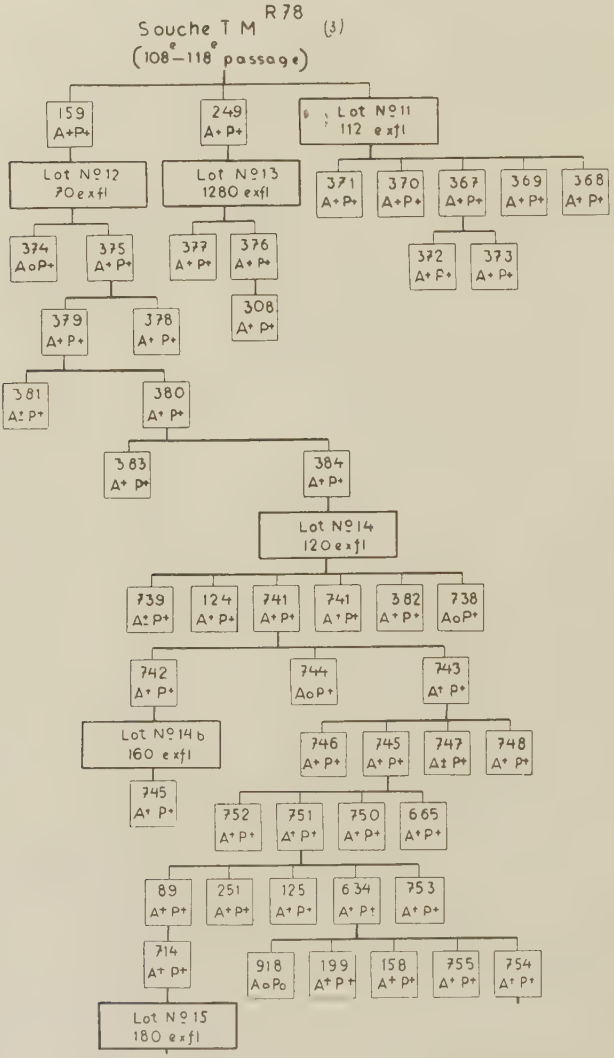
c) Le sang du malade 1817, appartenant au *80e passage et qui contenait 92 formes d'exflagellation par millimètre cube,* nous a servi à infecter des moustiques, à contrôler par la suite la virulence de notre souche, — après le passage moustique, — d'une

part sur des nouveaux malades soumis à la malariathérapie; sur des malades préalablement immunisés par inoculations successives de sang virulent, d'autre part (v. graph. 1).



d) Après avoir donc effectué 100 passages directs sur l'homme, notre souche a subi des passages alternants à voir : *14 passages par le moustique et 40 nouveaux passages* par inoculation de sang virulent (v. graph. 2 à 6).

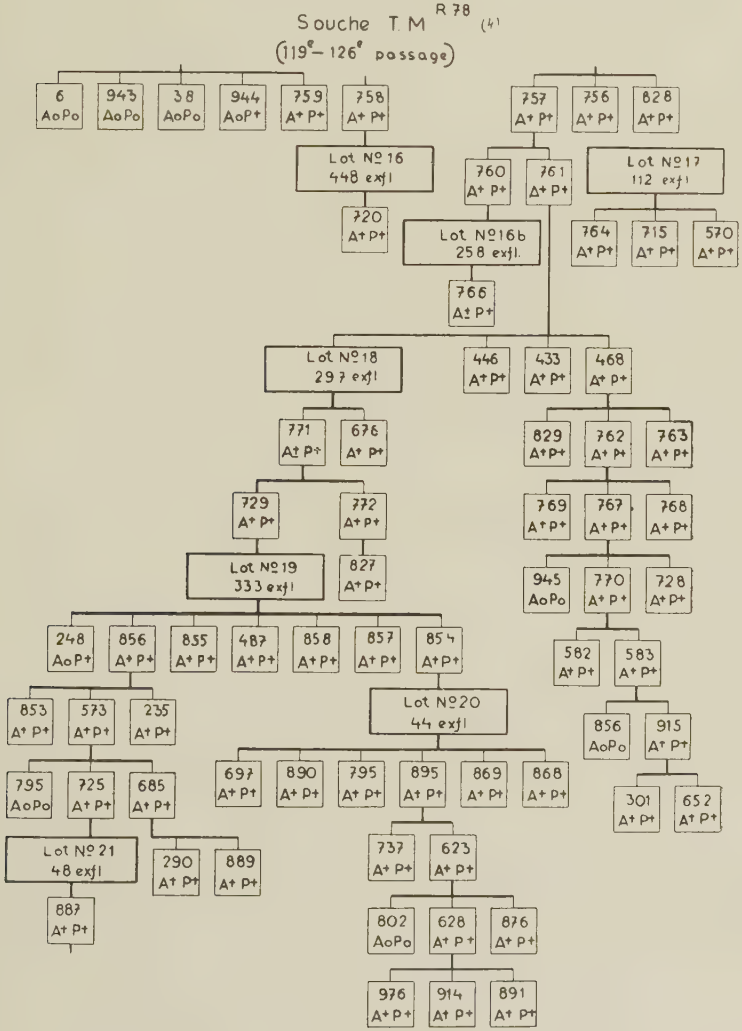
Pour faciliter la tâche du lecteur, nous dénommerons T. M.^{R} la souche qui n'a subi que des passages directs, et par T. M.^{78} cette



même souche après avoir subi l'évolution sexuée dans l'organisme du moustique (passage 101, lot de moustiques n° 2) (1).

(1) Un premier lot de moustiques avait servi pour le contrôle de l'immunité de 20 malades immunisés et 3 témoins.

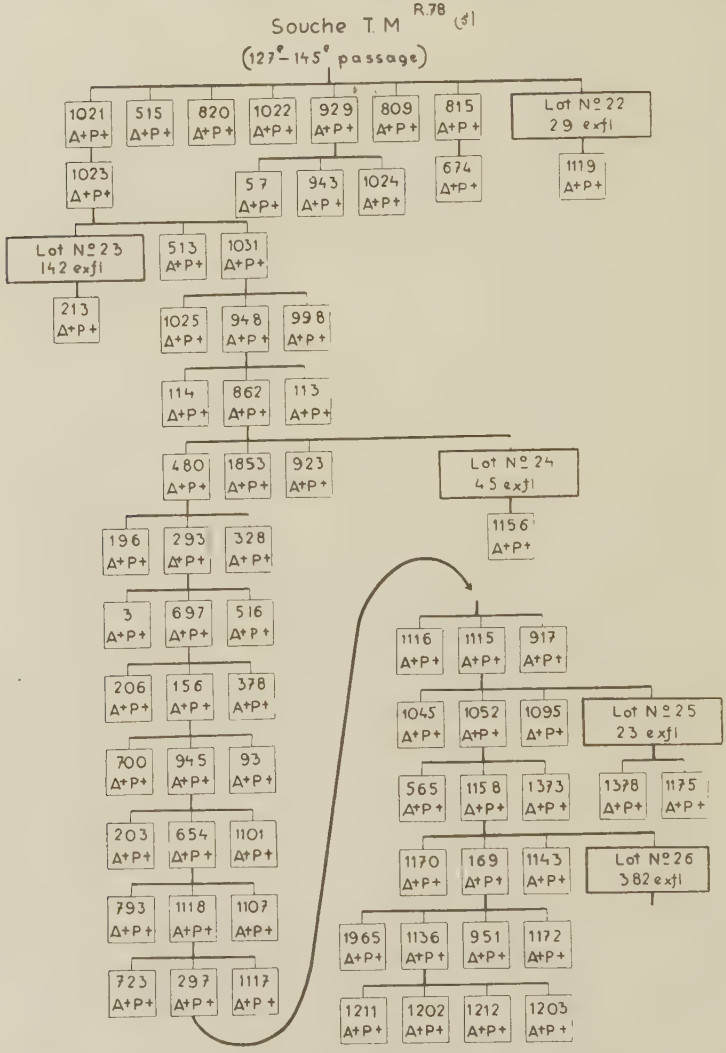
INFECTION EXPÉRIMENTALE DE L'ANOPHÈLE. — Le tableau I résume les caractères de l'infection chez les moustiques, soit capturés dans les abris d'animaux [*A. maculipennis typicus* et



A. messeæ (+); *A. atroparvus* (++)], soit provenant de notre élevage (+++).

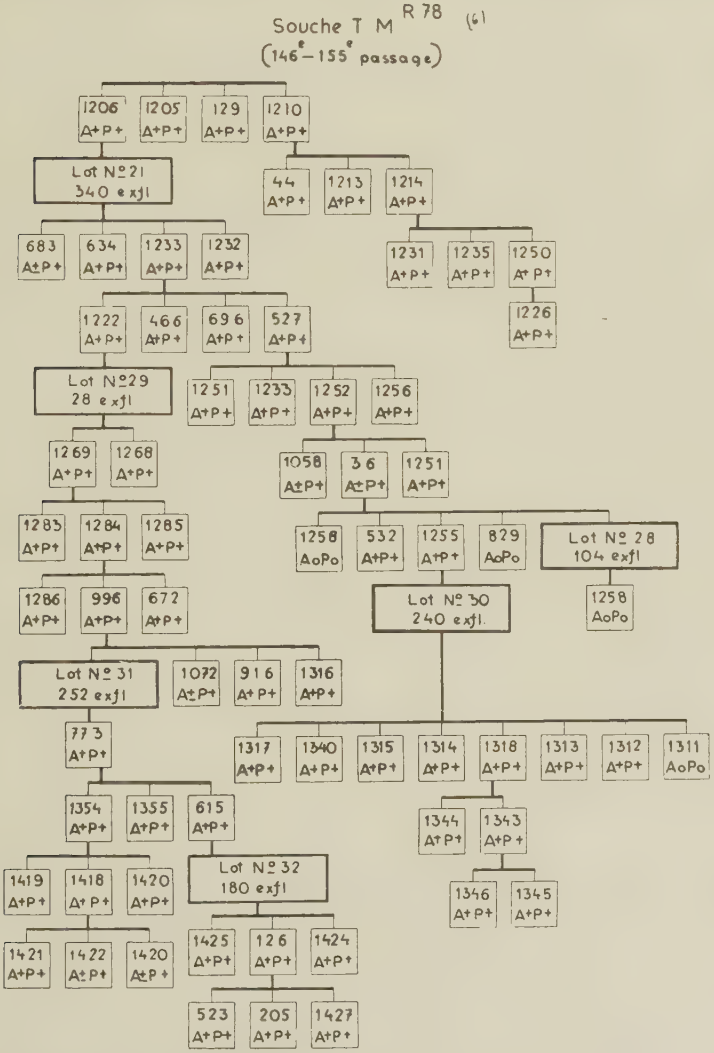
On est tout d'abord frappé par les écarts vraiment considérables du contenu en formes d'exflagellations — 31 à 560 par millimètre

cube — du sang des malades (considérés comme « bons infecteurs »); le sang du malade, sur lequel on a nourri les moustiques du lot XIII, contenait 1.280 d'exflagellations par millimètre cube.



Des lots de 50 à 346 moustiques (maintenus dans une chambre humide à 25°) étaient donc nourris sept à huit jours de suite sur un « bon infecteur ». Un lapin était également introduit dans la cage pendant la nuit à l'intention de nourrir les moustiques

qui se gorgeaient mal sur l'homme. On disséquait tous les moustiques morts au cours de l'expérience. Nous rappelons à ce sujet que la *mortalité en général était plus accentuée parmi les moustiques capturés, que parmi les spécimens d'*atroparvus *de l'élevage artificiel.*



L'apparition des oocystes avait lieu en général du troisième au cinquième jour, exceptionnellement du 6e au 10e jour; celle des

TABLEAU I

Lot n°	Nombre des moustiques par lot	N° des formes d'exflagellation	Date de l'infection	Infections positives	Apparition des oocytes	Apparition des sporozoïtes	Nombre des oocytes	Mortalité des moustiques
				°/₀				°/₀
I+	224	92	5- 3-1933	27	5 jours	10 jours	1- 40	51
II+	290	186	8- 3-1934	60	3 »	11 »	4-260	73
III+	252	156	2- 6- »	57	3 »	10 »	4- 75	81
IV+	323	132	2- 7- »	42	4 »	10 »	1- 25	93
V+	200	58	23- 7- »	48	3 »	9 »	1- 10	85
VI+	152	560	15- 9- »	46	3 »	11 »	2-115	76
VII+	160	72	19- 9- »	60	3 »	9 »	3-275	75
VIII+	250	216	26- 9- »	50	4 »	11 »	3-161	89
IX+	150	31	2-11- »	65	3 »	9 »	1- 81	82
X+	250	384	5-11- »	72	3 »	11 »	2-359	68
XI+	270	112	13-12- »	40	3 »	12 »	3-350	81
XII+	150	70	3- 1-1935	53	3 »	10 »	1- 50	92
XIII+	230	1.280	4- 1- »	67	3 »	10 »	3-300	88
XIV+	270	120	3- 4- »	60	3 »	10 »	3 310	80
XV+	210	116	8- 6- »	66	3 »	12 »	7-527	90
XVI+	60	448	28- 8- »	47	5 »	13 »	4-221	77
XVI^{2nd}+	260	258	18- 9- »	78	3 »	10 »	5-300	86
XVII+	264	112	14- 9- »	35	4 »	10 »	2- 51	87
XVIII−	346	294	6-10- »	48	4 »	12 »	1-120	96
XIX+	240	333	13-12- »	72	3 »	12 »	5-332	95
XX+++	98	44	29- 1-1936	51	5 »	9 »	6- 64	61
XXI+++	52	48	7- 3- »	45	3 »	13 »	1- 6	51
XXII++	60	29	8- 5- »	31	7 »	15 »	1-134	32
XXIII++	220	142	20- 7- »	19	3 »	11 »	2- 17	83
XXIV+++	50	45	24-10- »	22	8 »	11 »	1- 16	64
XXV++	120	60	9-11- »	51	8 »	17 »	7-163	77
XXVI++	101	382	15-12- »	51	6 »	15 »	4-200	74
XXVII+++	100	340	27- 1-1937	80	5 »	13 »	2-300	65
XXVIII++	54	104	15- 4- »	15	10 »	10 »	1- 30	85
XXIX+++	104	31	26- 3- »	44	5 »	16 »	3-180	68
XXX+++	72	240	2- 5- »	47	3 »	10 »	2-441	66
Moyenne		202	Moyenne	46	4 »	9 »		

\+ *A. maculipennis typicus. A. messeæ* (capturés). ++ *A. atroparvus* (capturés). +++ *A. atroparvus* provenant de l'élevage de laboratoire.

sporozoïtes en général du 9e au 13e jour, exceptionnellement du 15e au 17e jour. Le pourcentage des infections positives sur plus de 5.000 moustiques a été approximativement de 46 % en moyenne.

Homme : Les 305 malades qui font l'objet de cette note ont été infectés en but de malariathérapie, respectivement 211 par inoculation de sang virulent, 94 par sporozoïtes. Le sang virulent était inoculé par la voie sous-cutanée et intramusculaire (2 centimètres cubes, sous-cutanée + 2 centimètres cubes, intramusculaire), ou par voie endoveineuse (4 centimètres cubes). L'inoculation endoveineuse d'une suspension épaisse de sporozoïtes était accompagnée ou non de l'infection par piqûres de moustiques.

Réceptivité (1) :

Souche de parasite	Méthode d'infection	Nombre des cas	Résultats de l'infection			
			A+P+	A±P+	AoP+	AoPo
T. M. 78..	Sporozoïtes.	94	65 (69 °/o)	11 (11 °/o)	8 (9 °/o)	10 (11 °/o)
T. M. 78..	Sang virulent.	211	173 (81 °/o)	20 (10 °/o)	8 (3 °/o)	10 (6 °/o)

Si nous comparons ces pourcentages avec les résultats obtenus sur les 633 malades appartenant aux premiers 78 passages, en tenant compte — bien entendu — des erreurs inévitables, nous pouvons affirmer *qu'il n'y a pas de modification de virulence du parasite* au cours des 154 passages, malgré le fait que 100 premiers passages ont été réalisés seulement par inoculation de sang virulent.

La virulence de la souche ne paraît pas avoir subi de changement après passages par le moustique. Nous n'avons pas constaté non plus des modifications morphologiques du parasite.

L'ÉVOLUTION CLINIQUE DE LA MALADIE, — indépendamment de la méthode d'infection, — confirme les observations de James et ses collaborateurs, ainsi que nos constatations antérieures sur le caractère aigu de la maladie expérimentale.

La durée d'incubation a été plus courte dans les cas inoculés avec du sang virulent à voie endoveineuse (moyenne de 7 à 9 jours). Dans les cas inoculés à voie sous-cutanée et intramusculaire, ou infectés par sporozoïtes, la moyenne a été de neuf à treize jours. Les données du tableau III montrent les valeurs

(1) Dans ce tableau figurent seulement les malades dont un contrôle sévère a pu être effectué.

variables d'après les cas, les moyennes ayant été calculées sur les cas qui ne dépassent pas 22 jours d'incubation pour les accès et les trophozoïtes, et 30 jours pour l'apparition des gamétocytes.

TABLEAU III

Jour

		Cas pris en considération	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Malades infectés par sporozoïtes.	Accès...	76	1	1	1	3	7	8	3	14	4	12	4
	Schiz...	76		3	1	7	5	6	7	9	7	11	5
	Gamét..	67									1		2
Malades inoculés (sang virulent, 2 cc. IM. + 2 cc. SC).	Accès...	83		1	2	3	10	5	8	5	10	8	7
	Schiz...	83	1	3	3	6	18	9	5	8	9	4	6
	Gamét..	73									1	2	

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Malades inoculés (4 cc. dans la veine, sang virulent).	Accès...	106		2	7	7	11	11	12	9	7	6	8
	Schiz...	106	7	10	6	14	11	9	7	9	9	4	5
	Gamét..	100									3	9	5

Remarques : Un malade infecté par piqûres de moustiques a présenté une incubation de 59 jours jusqu'à l'apparition des trophozoïtes; l'apparition des accès a été signalée 4 jours après.

Chez un autre malade, inoculé avec du sang virulent, la période d'incubation a été de 35 jours.

Formes et évolution des accès :

Nombre des cas	Méthode d'infection	Accès de 1re invasion	T. quotidienne	T. tierce	Quot.+ tierce	Tierce+ quotid.	Forme irrégulière
193 (A+P+ / A+P+)	Sang virulent....	8	86	14	15	46	24
193 (A±P+ / A±P+)	Sporozoïtes	5	35	7	6	17	6

L'évolution et la succession des accès est à peu près semblable dans les cas inoculés avec du sang virulent et dans les cas infectés par sporozoïtes.

bation.

17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	Moyenne
3	3	3	1	2		1			1		1				13 jours.
2	4	1	1	1			1	1			1				13 jours.
1	4	4	9	8	10	1	7	3	3	2	1	3	2	4	20 jours.
6	2		4	4	2										13 jours.
1	4	1	2	1											11 jours.
9	6	9	4	9	6	12	1	1	6	2	2				20 jours.

13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	
6	3	5	1	2	1	1	3			1					9 jours.
2		4		1					1						7 jours.
8	9	12	9	9	6	4	2	3	2	4	1				14 jours.

19 % des cas positifs des deux groupes ont guéri spontanément sans intervention du traitement.

Traitement : Dans certains cas, dont l'état général exigeait l'intervention du traitement, une dose unique de 1 gramme de quinine s'est montrée insuffisante pour faire avorter l'accès et donner par la suite une période courte de repos au malade; *dans la plupart des cas (22 sur 26 cas), l'action sur la fièvre a été évidente.* En 12 sur 26 cas, l'administration d'une dose unique de quinine a été suivie de la disparition des trophozoïtes après une moyenne de 3,5 jours dans le groupe infecté par piqûres de moustiques, et de 5,3 jours dans le groupe inoculé avec du sang virulent (v. graph. 7).

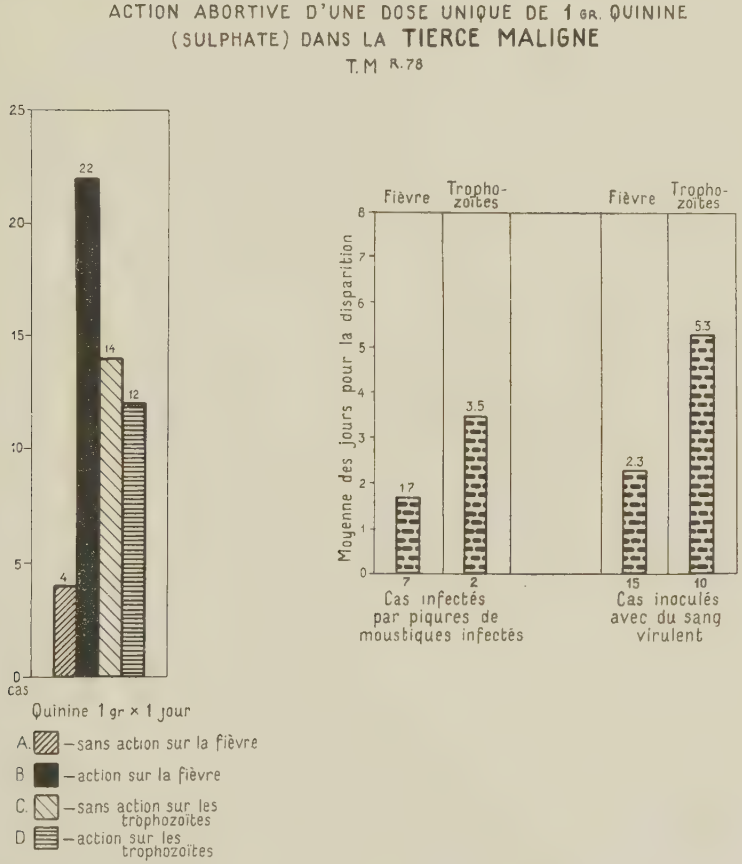
TABLEAU IV

Doses et durée du traitement	Cas traités		Moyenne en jours				Persistance des gamétocytes		Rechutes		Période d'observation	
			Disparition de la fièvre		Disparition des trophozoïtes							
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
I. *Malades infectés par sporozoïtes* :												
Quinine (sulfate), 1 gr. × 7 j.....	9	5	1,7	1,8	3,4	3,2	8-84 j.	2- 17 j.	1	1	5-75 sem.	
Quinine (chlorhydrique), 1 gr. × 7 j.....	—	—	—	—	—	—	—	—			—	
Quinine m., 1 gr × 10 j...	11	3	2	2	4,7	4,3	14-15 j.	7-126 j.	1	—	5-52 sem.	
Atébrine, 0,30 × 10 j.....	5	3	1,4	1	3,6	4,5 (1)	13-36 j.	4- 20 j.	—	—	—	
II. *Malades inoculés avec sang virulent* :												
Quinine (sulfate), 1 gr. × 7 j.....	20	9	1,7	1,4	2,9	2,6	9-54 j.	8- 32 j.	10	2	6-56 sem.	
Quinine (chlorhydrique), 1 gr. × 7 j.....	5	—	2,4	—	4,6	—	13-79 j.	—	2	—	29-81 sem.	
Quinine (chlorhydrique), 1 gr. × 10 j.....	58	11	2	1,3	4,2	3,9	6-69 j.	12- 61 j.	11	2	8-90 sem.	
Atébrine, 0,30 × 10 j.....	16	—	2	—	3,6	—	8-34 j.	—	2	—	4-42 sem.	
III. *Porteurs de parasites* :												
Quinine (sulfate), 1 gr. × 7 j.....	18	—	—	—	3,4		15- 41 j.		1		9-70 sem.	
Quinine (chlorhydrique), 1 gr. × 7 j.....	1	—	—	—	3		63 j.		—		12 sem.	
Quinine (chlorhydrique), 1 gr. × 10 j.....	19	—	—	—	5,9		7-112 j.		4		6-68 sem.	
Atébrine, 0,30 × 7 j.....	6	—	—	—	1,8		13- 29 j.		—		12-15 sem.	

(1) Un seul cas : les parasites ont disparu après neuf jours.

Les malades, dont l'état général exigeait un traitement énergique, ont reçu soit de l'atébrine, soit de la quinine; la durée du traitement à l'atébrine était de 7 jours; à la quinine (sulfate ou chlorhydrate), de 7 à 10 jours.

Le tableau IV montre les groupes de malades, d'après la



méthode appliquée de traitement. Les groupes A et B se réfèrent au traitement administré au cours de la première série d'accès, et respectivement au cours des dix premiers jours de l'accès (A) ou après cet intervalle de temps.

L'état général du malade et les exigences de la malariathérapie n'ont pas permis de faire des groupes strictement comparables, ce qui ne facilite pas l'interprétation des résultats.

Il résulte cependant de ce tableau qu'au point de vue de l'action directe du médicament sur la fièvre et la disparition des parasites, *les cas infectés avec des sporozoïtes et les inoculés avec du sang virulent se comportent de manière équivalente.*

Un traitement de 7 jours à l'atébrine a une action un peu plus rapide que celle de la quinine sur la fièvre, et un peu moins rapide sur les trophozoïtes; les différences de moyennes sont vraiment trop réduites et peuvent être mises sur le compte des facteurs individuels et de l'inégalité de nos groupes. Dans nos conditions de traitement, on pourrait donc considérer l'efficacité thérapeutique de ces deux substances schizontocides utilisées dans nos cas équivalents.

Les deux substances schizontocides n'ont pas d'action gamétocide directe; les gamétocytes présents dans le sang ou parus, au cours du traitement schizontocide, persistent plus ou moins d'après les cas (dans un cas, la durée a été de 126 jours).

Au point de vue de l'efficacité sur la prévention des rechutes, l'atébrine est supérieure à la quinine : 12 % des cas traités à l'atébrine; 18 % des cas traités avec du chlorhydrate de quinine, et 32 % des cas traités avec du sulfate de quinine ont présenté des rechutes parasitaires ou cliniques.

La moyenne de disparition des gamétocytes chez les 94 porteurs de gamétocytes, après une dose unique de 0,02 ctgr. de plasmoquine, a été de 4,8 jours (v. graph. 8).

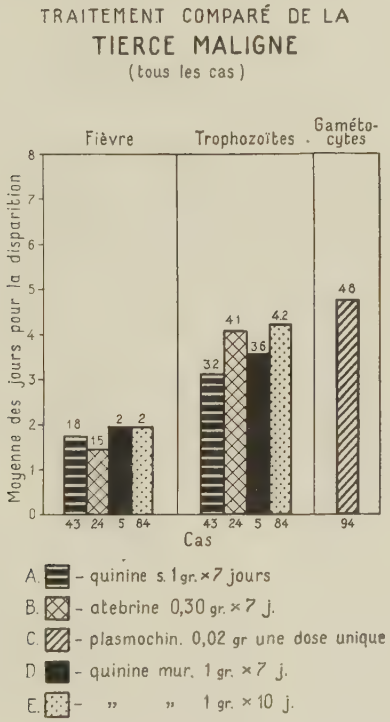
Avant de clore le chapitre du traitement, nous avons estimé utile de mettre, dans un seul graphique A, les résultats d'un choix de 269 observations de cas traités au cours des dernières huit années, dans la station de Socola, d'après des méthodes différentes; la durée du traitement à l'aide de substances schizontocides simples ou combinées avec la plasmoquine variait de 7 à 30 jours. Les médicaments, les doses et la durée du traitement sont marqués dans le graphique.

La représentation graphique de ces données montre tout d'abord la difficulté de leur interprétation si l'on ne tient pas compte des facteurs individuels de variation, et les conditions de l'administration du traitement forcément variable dans chaque cas.

L'action sur la fièvre des substances schizontocides associées ou non avec la plasmoquine paraît équivalente; l'atébrine, dans les cas infectés par sporozoïtes et la chinoplasmine dans les cas inoculés avec du sang virulent, paraissent déterminer une baisse un peu plus rapide de la fièvre.

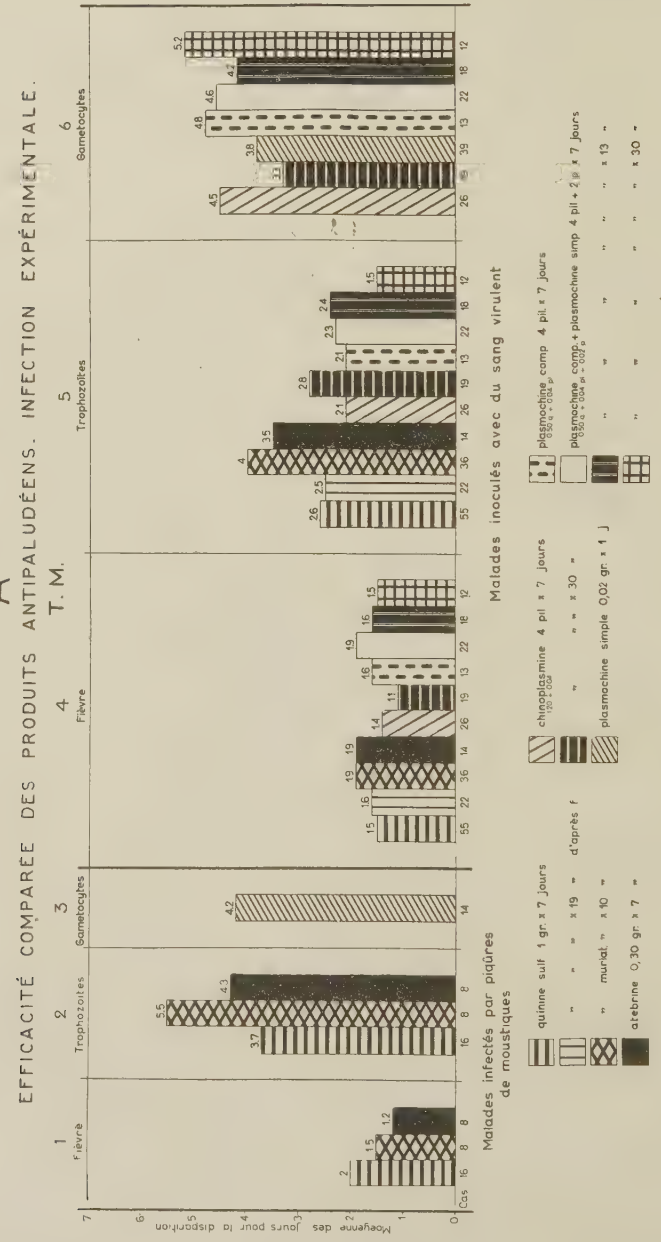
L'action sur les trophozoïtes est en avance d'un jour approximativement dans les cas inoculés avec du sang virulent; les moyennes en jours pour la disparition de ces formes vont en augmentant; 3,7 et 2,7 jours, sulfate de quinine; 4,3 et 3,5 jours, atébrine; 5,5 et 4 jours, chlorhydrate de quinine.

Dans le groupe des malades inoculés avec du sang virulent, les



cas traités avec de la chinoplasmine ou de la plasmoquine composée, associée ou non à la plasmoquine simple, se débarrassent des trophozoïtes un peu plus vite que les cas traités avec des substances schizontocides simples. En considérant les fortes doses de plasmoquine utilisée et les troubles observés d'une part, le maigre résultat obtenu d'autre part, nous ne voyons aucun avantage réel à ajouter la plasmoquine au traitement de l'accès de la tierce maligne.

Nous attirons en particulier l'attention du lecteur sur la colonne des gamétocytes (3 et 6) : les 14 gamétophores (col. 3) traités avec


-A-
EFFICACITÉ COMPARÉE DES PRODUITS ANTIPALUDÉENS. INFECTION EXPÉRIMENTALE.
T.M.
1 Fièvre
2 Trophozoites
3 Gamétocytes
4 Fièvre
5 Trophozoites
6 Gamétocytes
Malades inoculés avec du sang virulent
Malades infectés par piqûres de moustiques
Moyenne des jours pour la disparition
Cas
quinine sulf 1 gr. x 7 jours
" " " x 19 " d'après F
" muriat. " x 10 "
atebrine 0,30 gr x 7 "
chinoplasmine 4 pil x 7 jours
" " " x 30 "
plasmochine simple 0,02 gr x 1 J
plasmochine comp 4 pil x 7 jours
plasmochine comp. + plasmochine simp 4 pil + 2 pil x 7 jours
" " " x 13 "
" " " x 30 "

une dose unique de plasmoquine simple, après un traitement schizontocide préalable, se sont débarrassés des gamétocytes après

une moyenne de 4,2 jours (cas moustique), 3,8 (cas sang virulent); l'efficacité des fortes doses de plasmoquine administrée journellement, et pour une longue période de temps, s'est montrée équivalente et a varié de 3,3 jours (chinoplasmine) à 5,2 jours (plasmoquine composée + plasmoquine simple × 30 jours.

Ces faits confirment nos observations antérieures sur l'efficacité gamétocyde d'une dose unique de plasmoquine (0,02) qu'on pourrait répéter au besoin trois à quatre fois à cinq jours d'intervalle, au lieu d'un traitement journalier prolongé qui n'est pas exempt de troubles même si l'on ne dépasse pas la dose de 0,02 ctgr. par jour.

Conclusions générales. — Dans les conditions épidémiologiques d'un pays paludéen, et sous réserve d'un examen complet et d'une surveillance médicale sévère, avec contrôle journalier du sang, on peut utiliser en malariathérapie, sans inconvénient, le *Pl. falciparum*. Dès que le malade manifeste au cours des accès une forte fatigue et des troubles toxiques, ou que le nombre de parasites dépasse la moyenne de 5 à 6 par champ microscopique, on doit arrêter l'accès avec une ou deux doses de quinine ou d'atébrine. En général, les accès reprendront après quelques jours et le malade pourra par la suite bénéficier de la malariathérapie.

Au cours de 154 passages sur 1.071 patients, nous n'avons pu constater de modifications morphologiques ou de virulence du parasite.

En faisant toutes les réserves sur les variations des groupes de malades, l'action des médicaments sur les trophozoïtes a été plus lente dans les cas infectés par piqûres de moustiques que dans les cas inoculés avec du sang virulent, et dont le nombre — il faut le rappeler ici — était de deux à trois fois supérieur aux cas inoculés par sporozoïtes. Ces substances schizontocides seules ou associées avec la plasmoquine n'empêchent pas l'apparition des gamétocytes, en 149 sur 269 cas. L'efficacité gamétocide d'une dose unique de plasmoquine de 0,02 ctgr., constatée en 53 cas, n'a pas été inférieure à celle d'un traitement journalier et à fortes doses de plasmoquine administrée au cours des accès en même temps que le traitement schizontocide, dans 110 cas.

Un traitement schizontocide suivi, après 3 à 5 jours de repos, d'une dose unique de plasmoquine de 0,02 répétée 3 à 4 fois à 5 jours d'intervalle, nous paraît logique et conforme aux données expérimentales citées ci-dessus.

ÉTUDE SUR LA BIRÉFRINGENCE DANS LES PHÉNOMÈNES DE DÉGÉNÉRESCENCE ET RÉGÉNÉRESCENCE DES NERFS PÉRIPHÉRIQUES AU COURS DES LÉSIONS EXPÉRIMENTALES ET DE PATHOLOGIE HUMAINE

par

STATE DRAGANESCO et D. CASANGIU

On sait qu'à la suite de la section d'un nerf, il se produit une série de modifications, tant dans le bout périphérique que dans le bout central. Dans le bout périphérique, il s'agit seulement des phénomènes connus sous le nom de dégénérescence wallérienne, ayant comme résultat final la résorption des fibres nerveuses altérées. Dans le bout central, il se produit également une dégénérescence du nerf, sur une courte partie; c'est ce qu'on a dénommé la dégénérescence rétrograde. Mais ce qui fait le caractère particulier des modifications survenues au niveau du bout central, ce sont les phénomènes de régénérescence des fibres nerveuses, qui aboutissent à la constitution d'un névrome.

Ces modifications ont été étudiées, dans une série de recherches remarquables, par Cajal, Nageotte, Dustin, Marinesco, Bickel, etc.

Pour la connaissance des phénomènes de régénérescence et de dégénérescence des nerfs, on n'a employé que rarement l'examen en lumière polarisée. Cependant celui-ci paraît dévoiler des aspects tout à fait intéressants des modifications des fibres nerveuses, et surtout des changements myéliniques.

Depuis qu'Ehrenberg (1849) découvrit la biréfringence de la fibre nerveuse, la méthode fut appliquée par Klebs et surtout par Göthlin, pour l'étude de la fibre normale. Valentin, Ambron et Held l'emploient (1871) dans leurs recherches sur la myélinisation. Brodmann (1900) montre l'utilité de cette méthode dans l'étude de la dégénérescence des fibres myéliniques.

Spiegel, en 1921-1922, publie ses recherches sur les modifications de la biréfringence, au cours de la dégénérescence wallérienne expérimentale, insistant sur les phénomènes d'imbibition aqueuse de la fibre nerveuse (Quellung). Gavrilesco (1926)

montre, par l'examen en lumière polarisée, les changements morphologiques de la fibre nerveuse, sous l'action des anesthésiques. Sur la face interne de la gaine myélinique, il signale des gonflements myéliniques, qui compriment l'axone.

F. Baldi, continuant la tradition de Diamare, entreprend une série d'importantes recherches sur la dégénération wallérienne. Il a étudié les modifications survenues après la section d'un nerf, à différents intervalles.

D'après cet auteur, le processus de dégénérescence myélinique incipient se traduit par l'augmentation des incisures de Schmidt-Lantermann, avec déformation des segments cylindro-coniques. Puis on assiste à l'apparition, à l'intérieur de la gaine myélinique, de sphéro-cristaux fluides avec croix de polarisation. Ultérieurement les produits de fragmentation myélinique prennent un état pulvérulent anisotrope. Après 90 jours, on ne trouve plus aucune biréfringence. A ce moment, la myéline s'est transformée en une graisse isotrope, mais qui se colore par Marchi.

En étudiant le névrome, F. Baldi signale, après 70 jours, des fibres fines à double contour, qui représentent des fibres de néoformation ou de régénérescence.

Sokolanski (1930) constate que certaines fibres jeunes en voie de myélinisation peuvent être observées à l'examen en lumière polarisée, tandis que, par les colorations habituelles, on ne peut pas les mettre en évidence. Speidel (1935) trouve le neurilème, l'axone et la massue de croissance, isotropes; il remarque, en outre, que la substance prémyélinique (protéide, sans lipoïdes encore) est également isotrope.

Nous avons pratiqué des sections du nerf sciatique chez le lapin, et nous avons poursuivi par l'examen en lumière polarisée les modifications survenues tant dans le bout périphérique, que dans le bout central. L'examen était fait à des intervalles variés, après la section.

Dans ce qui suit, nous donnons les résultats de nos recherches, surtout au point de vue de l'aspect morphologique.

1. — *SECTION DU SCIATIQUE (LAPIN) (24 HEURES)*

L'examen du *bout central* fait voir trois zones. Dans la portion tout à fait distale, il y a une répartition non homogène de la biréfringence, qui d'ailleurs est assez marquée; dans la zone susjacente, l'anisotropie est fortement diminuée; la zone suivante

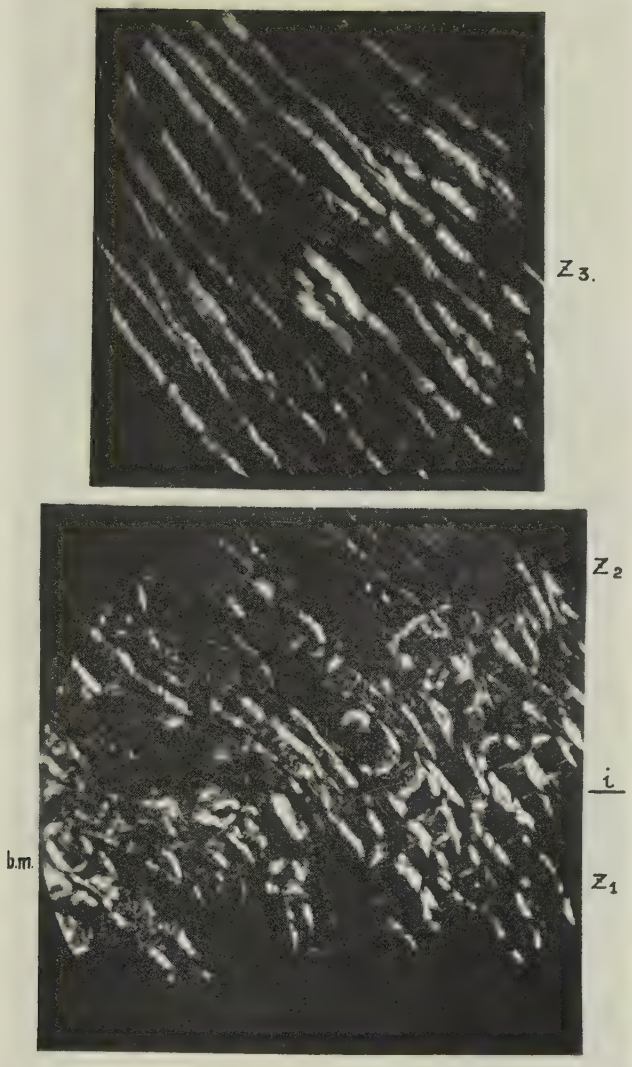
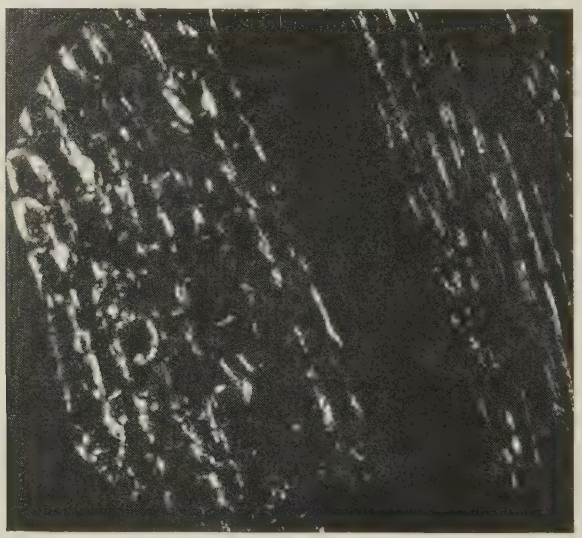


FIG. 1. — *Le bout central du nerf sciatique de lapin (24 heures).* — En Z_1, fragmentation des gaines nerveuses, en tronçons et boules myéliniques *(b. m.)* ayant une biréfringence marquée; en *i*, incisures de Schmidt-Lantermann.

Z_2 = zone moyenne (faible anisotropie); Z_3 = zone avec aspect quasi normal. (Zeiss. Obj. 40, Oc. 15.)

est d'aspect quasi normal. Au fort grossissement (fig. 1), dans le premier champ, toutes les fibres sont fragmentées en boules ou courts segments cylindroïdes, relativement bien délimités par un contour d'anisotropie nette. Le contour des segments est par place interrompu par les incisures approfondies de Schmidt-Lantermann. Le diamètre transversal de ces fragments de fibres dépasse celui des fibres normales. L'intérieur de certaines boules ou fragments cylindroïdes est en général isotrope; exceptionnel-



f_1 f_2

FIG. 2. — *Bout périphérique du même nerf (section de 24 heures).* — En f_1, transformation partielle en boules myéliniques, ayant une anisotropie manifeste; en f_2, fibres avec réduction de la biréfringence. (Zeiss. Obj. 40. Oc. 7.)

lement certaines boules contiennent des granules biréfringentes, mais pas de sphéro-cristaux (absence de croix de polarisation).

L'examen en lumière polarisée nous montre par conséquent, d'une façon plus nette que les colorations myéliniques, les modifications de la gaine de myéline.

Au niveau du *bout périphérique* (fig. 2), l'anisotropie est fortement diminuée, même après 24 heures, depuis la section du nerf. D'ailleurs BRODMANN, SPIEGEL ont signalé ce phénomène, qui paraît dû à l'imbibition aqueuse (Quellung), premier stade de la lésion myélinique, d'après Spiegel.

2. — *SECTION DU SCIATIQUE (LAPIN) (48 HEURES)*

Après cet intervalle le *bout central*, au niveau de sa portion distale (fig. 3), s'arrondit par suite des processus exudatifs, des petites hémorragies, de l'imbibition aqueuse des fibres, comme d'ailleurs à cause du changement d'orientation de ces fibres.

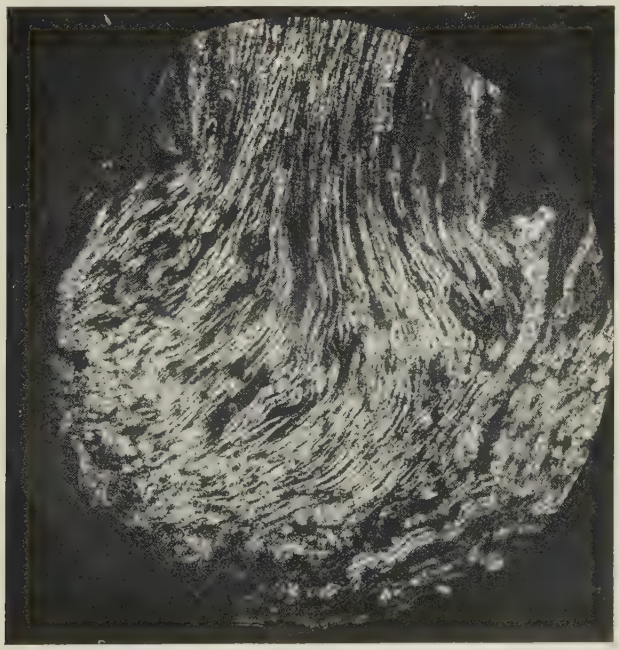


Fig. 3. — *Bout central du sciatique (section de 48 heures).* — Biréfringence non homogène et réduite surtout dans la zone sus-névromateuse. (Zeiss. Obj. 8. Oc. 15.)

La biréfringence diminue dans le bout central à une certaine distance de la section. Dans la zone marginale, on voit des fibres tuméfiées, fragmentées et de rares croix de polarisation, indiquant une désintégration *in situ*, plus avancée, de la myéline.

Bout périphérique : La fragmentation de la myéline en boules à contour biréfringent est plus manifeste.

3. — *SECTION DU SCIATIQUE (LAPIN) (5 JOURS)*

Au niveau de l'extrémité distale, le *bout central* offre une diminution considérable de la biréfringence. A un petit objectif, le champ est parsemé de lignes interrompues et de points fins lumi-

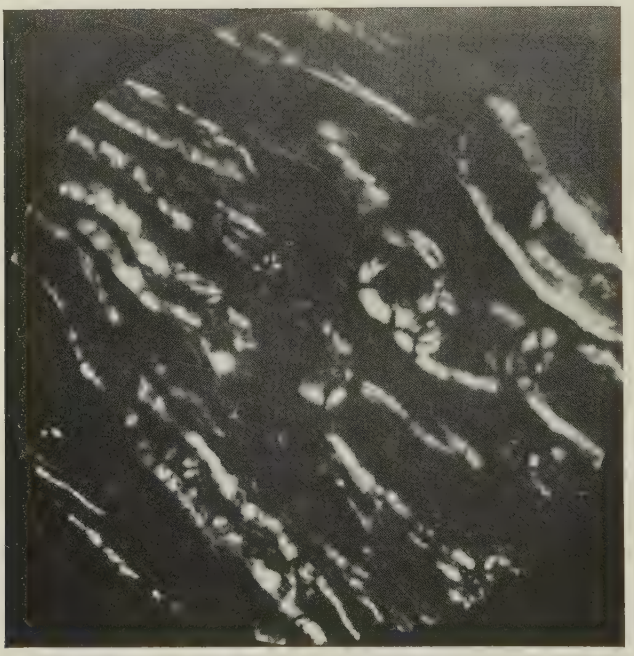


Fig. 4. — *Bout central (5 jours).* — Zone distale du névrome avec dégénérescence rétrograde. Transformation en boules myéliniques ou en tronçons ovoïdes de certaines fibres. A l'intérieur, on y voit de petits sphérites (à croix de polarisation). (Zeiss. Obj. 40. Oc. 15.)

neux, — restes des gaines myéliniques fragmentées. La tuméfaction du bout central est moins marquée qu'après 48 heures.

A un fort agrandissement (fig. 4), l'image de la zone névromateuse est plus nette. Presque toutes les fibres nerveuses offrent des boules myéliniques ou des fragments cylindroïdes. A l'intérieur de certaines fibres, d'habitude isotropes, apparaissent des petits sphéro-cristaux, à croix de polarisation caractéristique.

Bout périphérique (fig. 5) : La fragmentation des gaines myéliniques en boules ou segments cylindroïdes atteint toutes les fibres. On assiste à l'apparition de produits de désintégration (sphérites à croix de polarisation) à l'intérieur des fibres.

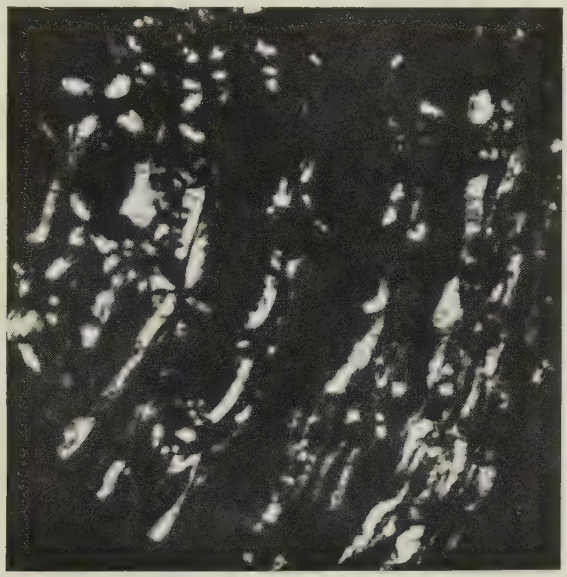


Fig. 5. — *Bout périphérique du nerf sectionné après 5 jours* (Obj. 60. Oc. 15.) Fragmentation des gaines myéliniques.

4. — *SECTION DU SCIATIQUE (LAPIN) (15 JOURS)*

A ce moment à peine, le *bout central* (fig. 6), offre un névrome bien développé. La coupe intéressant ce névrome et une zone susjacente présente une biréfringence très effacée. Dans la région distale du névrome on voit, au petit grossissement, de nombreux points lumineux, irrégulièrement disposés. Dans la partie proximale du névrome à un agrandissement plus fort, on distingue le double contour légèrement biréfringent et parfois discontinu des fibres nerveuses. Malgré la faible anisotropie, on peut observer la disposition en éventail de ces fibres.

L'apparition d'un champ à biréfringence intense marque la limite du processus de dégénérescence rétrograde.

Au niveau du *bout périphérique*, le processus de désintégration myélinique est très avancé. La biréfringence globale est beaucoup moins marquée qu'après cinq jours. On peut poursuivre, avec difficulté il est vrai, les trajets de certaines fibres.

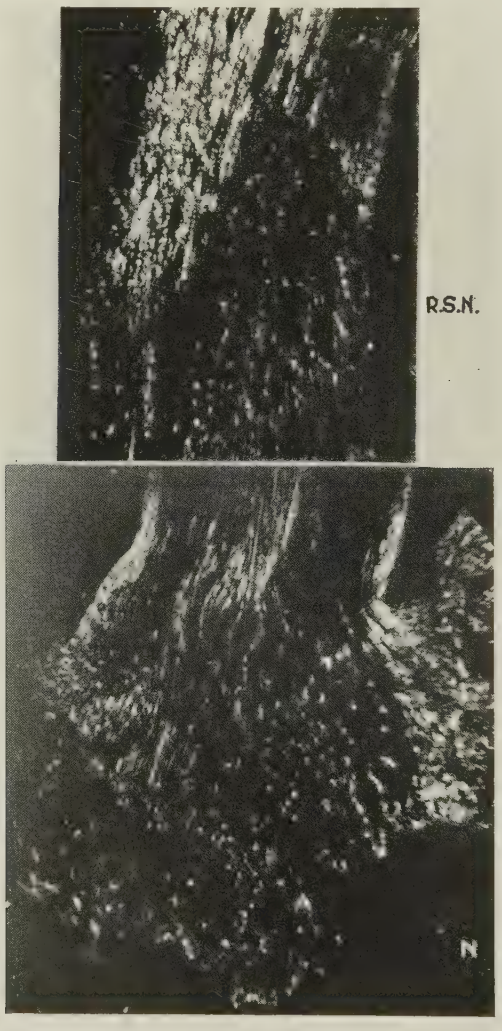


Fig. 6. — *Bout central du nerf sciatique de lapin (section de 15 jours).* — En bas, la portion névromateuse offrant à peine une faible biréfringence (champ parsemé de grains lumineux). Cet aspect se poursuit même au niveau du segment sus-névromateux (R. S. N.), traduisant la dégénérescence rétrograde. (Zeiss. Obj. 2. Oc. 15.)

Au fort grossissement (fig. 7), on voit quelques boules myéliniques ovoïdes, dont le contour offre une biréfringence inégale. A l'intérieur de ces tronçons de gaines myéliniques, il y a de petites sphérites, avec leur croix de polarisation caractéristique. Des sphéro-cristaux beaucoup plus volumineux, avec croix lumineuses à disposition lamellaire concentrique, apparaissent libres

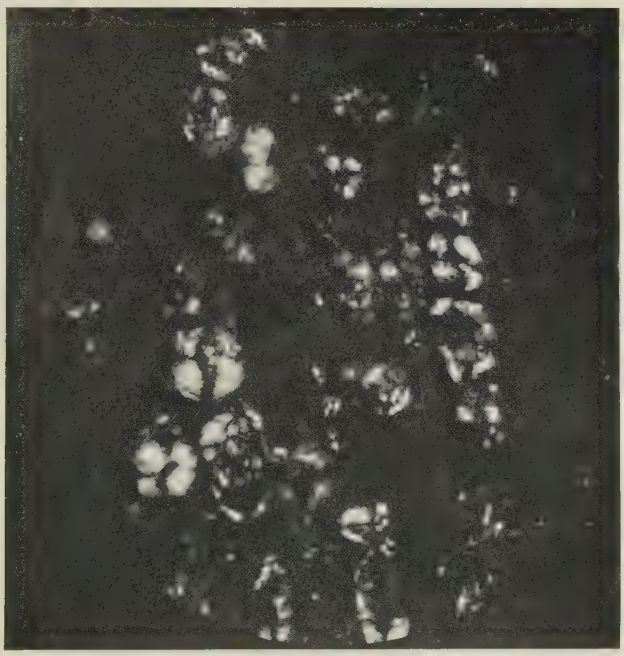


Fig. 7. — *Bout périphérique du sciatique sectionné (15 jours).* — Lumière polarisée. On y voit des boules myéliniques à croix de polarisation caractéristique. D'autres boules présentent à leur intérieur de petits sphérocristaux biréfringents.

entre les boules myéliniques. Certaines d'entre elles sont disposées en série sur le trajet de la fibre nerveuse. L'examen sans polarisation nous permet de voir (fig. 8) que ces formations biréfringentes représentent toujours des boules myéliniques, incluses dans les tubes gliaux des fibres fragmentées, dégénérées. Au Scharlach-hématoxyline, cette fragmentation de la gaine myélinique apparaît également très visible. Par cette coloration, on peut constater qu'en effet ces produits anisotropes sont libres à

l'intérieur des gaines, et que, seulement d'une façon exceptionnelle, on les trouve dans les corps granuleux encore en voie de formation à ce moment.

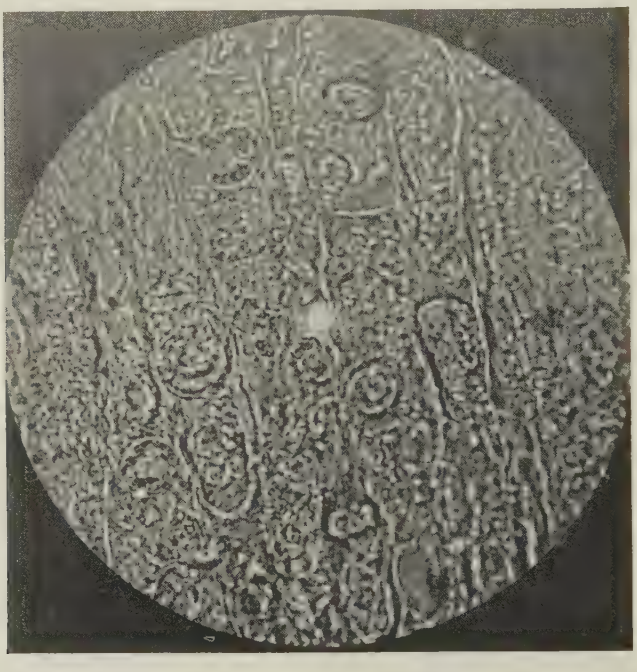


Fig. 8. — Même champ vu en lumière directe, montrant les sphéro-cristaux liquides, contenus encore à l'intérieur des tubes gliaux des fibres nerveuses altérées. On les distingue facilement par leur forme arrondie ou ovoïde.

5. — *SECTION DU SCIATIQUE (LAPIN) (20 JOURS)*

Le *bout central* nous apparaît avec le névrome bien constitué. L'examen en lumière polarisée à un petit grossissement (fig. 9) nous montre la zone névromateuse (n) ayant une anisotropie moins manifeste que normalement (z. n.). Entre les deux zones, il y a un champ (z. t.) où la biréfringence est très effacée, traduisant par cela la persistance de la dégénérescence rétrograde. Immédiatement au-dessous de cette région, les fibres nerveuses prennent une orientation divergente, en éventail, qui nous apparaît encore plus évidente à un autre grossissement (fig. 10). A ce

Fig. 9. — *Aspect général du bout central névromateux, 20 jours après la section du nerf.* (Zeiss. Obj. 2.) — La zone de transition *(Z. t.)* vers le tissu normal *(Z. n.)* est faiblement lumineuse. *n* = névrome.

Fig. 10. — *Zone névromateuse du bout central (section de 20 jours) de la figure précédente.* — La partie périphérique apparaît parsemée de points anisotropes (la plupart présentent de petites croix de Malte).

La zone sus-jacente a une biréfringence intense, mais assez peu homogène (Obj. 8.)

niveau, il y a une anisotropie inégale du champ. Comme nous le montre l'examen à la loupe de notre microphotographie, le double contour lumineux des fibres nerveuses est interrompu

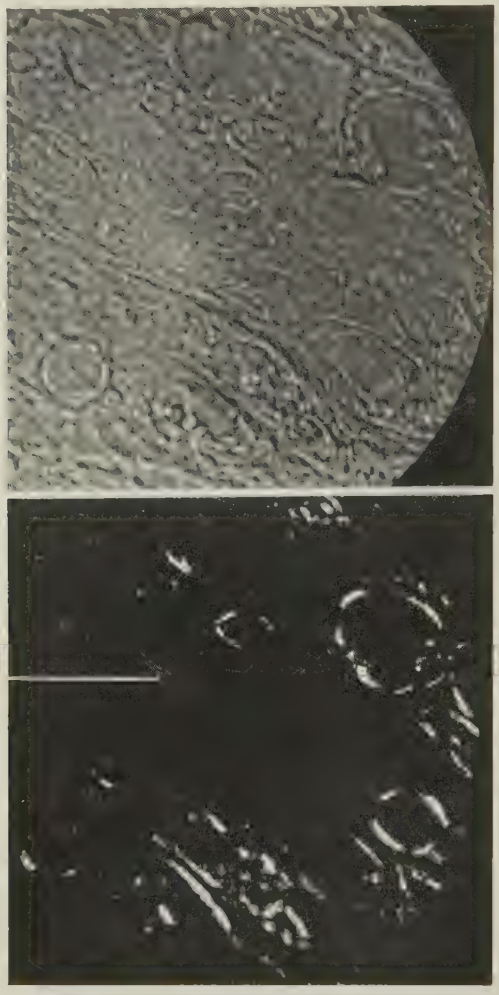


Fig. 11. — *Zone distale du bout central de 20 jours.* (Zeiss. Obj. 40. Oc. 15.) — On voit, sur la microphotographie de *gauche* (lumière polarisée), quelques rares boules myéliniques, à contour biréfringent. Dans le champ, apparition d'une fibre fine, faiblement anisotrope (indiquée en *f.*) qui représente une fibre de néformation, déjà en voie de myélinisation. *Voir à la loupe.* A *droite*, le champ non polarisé montrant les tubes nerveux altérés.

fréquemment, par suite de la fragmentation des gaines myéliniques. A mesure qu'on se rapproche de la zone tout à fait distale du névrome, la biréfringence diminue et l'on voit apparaître des boules myéliniques et de sphérites, à croix de polarisation caractéristique (fig. 10 et 11). Dans certains champs de la région dis-

tale névromateuse, on trouve un aspect pulvérulent ou granulaire de la myéline désintégrée, ayant une biréfringence variable.

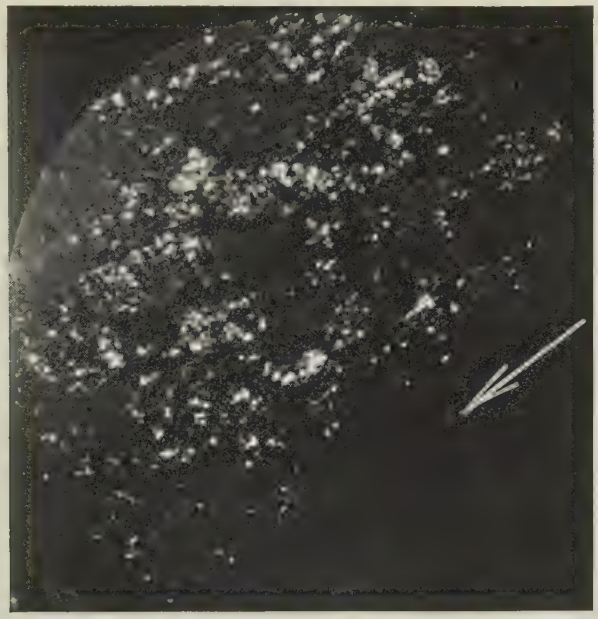


Fig. 12. — *Un autre champ microscopique de la coupe précédente,* montrant un état pulvérulent de la myéline désintégrée et de nombreuses fibres de néoformation (parallèles à la flèche), avec un très fin double contour (début de myélinisation). *Voir à la loupe.* (Zeiss. Obj. 40. Oc. 15.)

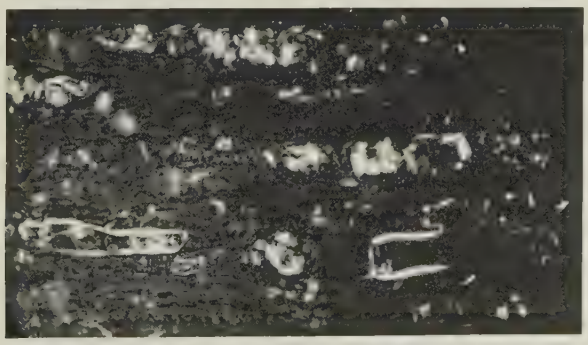


Fig. 13. — *Segment périphérique du nerf sciatique (section de 20 jours).* — Désintégration avancée des gaines myéliniques; aspect lactescent diffus. Amas cristalliniens anisotropes à l'intérieur de certains tubes.

Dans la zone distale (fig. 12), parmi les débris myéliniques, on rencontre quelques fibres fines, à double contour faiblement anisotrope, ayant le plus souvent une direction tangentielle ou parallèle au bord distal du névrome. Il s'agit, sans nul doute, de fibres nerveuses de néoformation, jeunes neurites, ayant acquis un

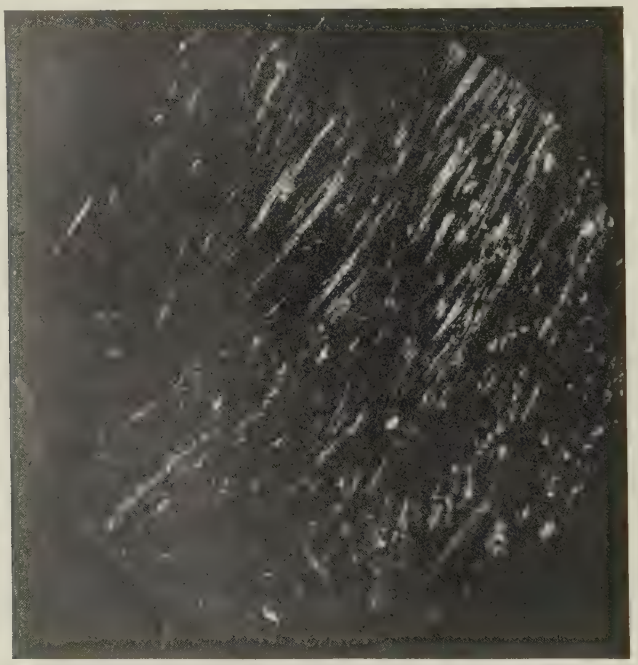


Fig. 14. — *Section du sciatique datant de 65 jours. Bout central montrant la zone distale du névrome.* — Parmi les rares fibres nerveuses anciennes, à biréfringence faible, il y a des fibres fines de régénération, qu'on voit sur la figure suivante avec un fort grossissement. (Zeiss. Obj. 8. Oc. 15.)

mince manchon de myéline, qui donne la faible biréfringence qui nous permet de les remarquer.

Le *bout périphérique* du nerf sectionné nous montre à ce moment une biréfringence très inégale (fig. 13). On y distingue encore quelques tronçons cylindroïdes, à contour nettement lumineux et de rares sphérites. A l'intérieur de certains tubes nerveux, on remarque des amas cristalliniens biréfringents. Signalons, en outre, un aspect pulvérulent diffus *(l'état pulvérulent de Baldi)*.

6. — *SECTION DU SCIATIQUE (LAPIN) (65 JOURS)*

Bout central : Le névrome donne une faible biréfringence dans la zone distale et même dans la zone sus-jacente, de transition, vers le normal.

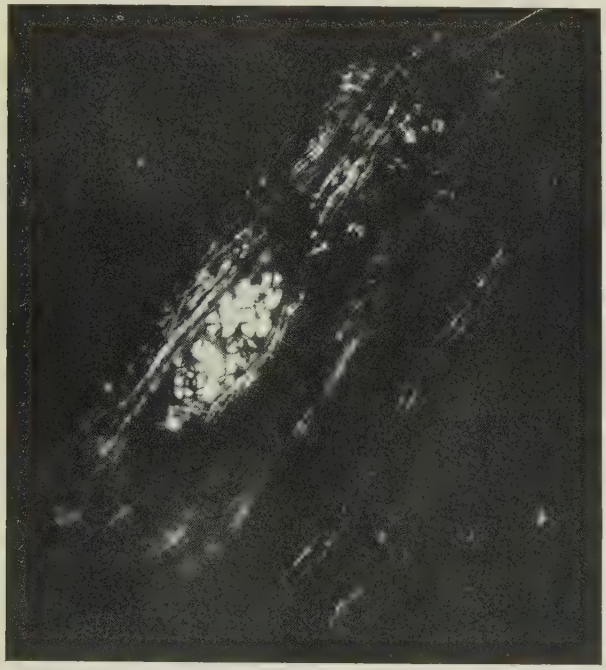


Fig. 15. — *Champ de la figure précédente montrant plusieurs fibres fines de régénération, légèrement myélinisées (double contour biréfringent).* — L'amas de croix de polarisation qu'on voit dans le champ représente un groupe de corps granuleux contenant des sphérites cholestériniques de désintégration d'une ancienne fibre. (Zeiss. Obj. 60. Oc. 15.)

Comme nous le montre la fig. 14, le champ distal du névrome est sillonné par les rares fibres nerveuses épargnées en partie par le processus de dégénérescence rétrograde.

Parmi les gaines myéliniques, plus ou moins conservées, qui apparaissent sur le fond obscur du champ, avec leur double contour anisotrope, on trouve des traits fins, lumineux, qui à un fort grossissement (fig. 15) montrent également un double con-

tour. Il s'agit de fibres nerveuses jeunes, de régénération, en partie myélinisée. Leur calibre est 10-15 fois plus réduit que celui des fibres normales.

Signalons, en outre, la présence des amas de sphérites, à double croix, situés entre les fibres nerveuses et qui représentent des produits de désintégration myélinique, inclus dans des corps granuleux (fig. 15).

Fig. 16. — *Segment périphérique du sciatique de lapin (section de 65 jours).* — Disparition totale des gaines myéliniques. Le champ est parsemé de nombreux amas lipoïdiques, dont certains sont disposés d'une façon sériée. Il s'agit surtout de corps granuleux, remplis de sphéro-cristaux liquides (à croix de polarisation manifeste). *Voir à la loupe.* (Zeiss. Obj. 8. Oc. 7.)

Bout périphérique : Le processus de dégénérescence wallérienne est total. A la place des fibres nerveuses, on trouve des traînées de corps granuleux, offrant une biréfringence variable, mais en général réduite (fig. 16). L'examen au fort grossissement nous permet de voir, à l'intérieur de ces formations, de nombreux sphérites à double croix, expression des granules et gouttelettes lipoïdales de désintégration.

Après 75 jours, depuis la section du nerf sciatique, la biréfringence du segment périphérique est presque disparue. Au niveau du bout central, le processus de régénération est plus intense, ce qui se traduit par la multiplication des jeunes neurites myélinisés, offrant une biréfringence manifeste.

Fig. 17. — *Névrome du médian chez l'homme (deux ans).* — Dans le champ, on voit des faisceaux de fibres fines de néoformation, à directions variées, offrant une forte biréfringence. (Zeiss. Obj. 8. Oc. 7.)

Nous n'avons pas étudié expérimentalement l'état du névrome du point de vue de la biréfringence, au delà de 75 jours, mais nous avons pu examiner un *névrome humain datant depuis deux ans.*

Comme on le voit sur la figure 17, au niveau du névrome, il apparaît de nombreuses fibres fortement biréfringentes. Certaines d'entre elles sont sectionnées longitudinalement, d'autres obliquement ou transversalement.

Au fort grossissement, ces faisceaux sont constitués par des fibres fines à double contour biréfringent. Ce sont des fibres de

néoformation, lesquelles, rencontrant des conditions mécaniques défavorables, n'ont pu arriver au développement des fibres nerveuses normales.

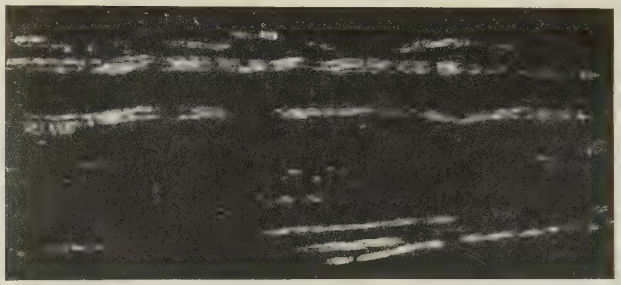


Fig. 18. — *Polyradiculonévrite chez l'homme. Nerf médian dégénéré.* — Il n'en reste que quelques fibres ayant conservé leur double contour biréfringent. (Zeiss. Obj. 8. Oc. 7.)

Les modifications de l'anisotropie au niveau des nerfs humains en cas de polynévrites. — Nous avons examiné des

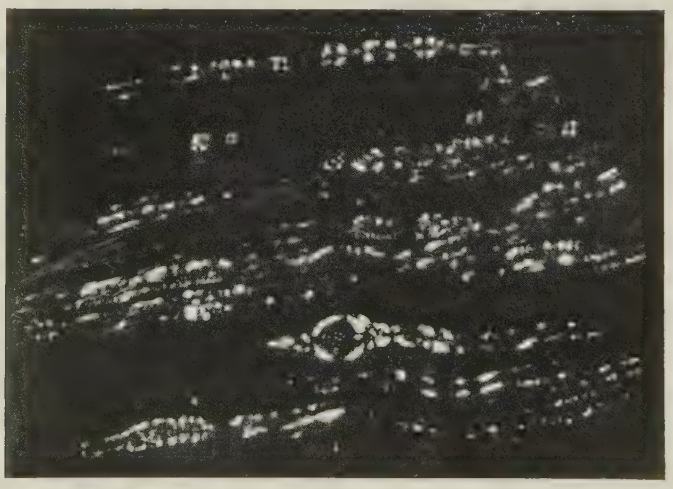


Fig. 19. — *Nerf hypoglosse dégénéré (Polyradiculonévrite).* — La continuité du double contour anisotrope est remplacée par des boules myéliniques biréfringentes et des sphérites à croix de polarisation. (Zeiss. Obj. 40.)

nerfs périphériques prélevés dans des cas de polynévrites toxiques ou infectieuses.

Dans les cas où la dégénérescence myélinique est avancée, on ne voit dans le champ que quelques fibres, dont la gaine de myéline apparaît avec son double contour biréfringent (fig. 18). Entre ces fibres, il y a des zones étendues, obscures, où la myéline a disparu complètement (absence d'anisotropie).

Au niveau des autres nerfs moins dégénérés (fig. 19), on trouve une biréfringence plus marquée, mais ces fibres présentent pour la plupart, le long de leur trajet, des boules myéliniques, dont certaines contiennent à leur intérieur de petits sphérites à croix de polarisation.

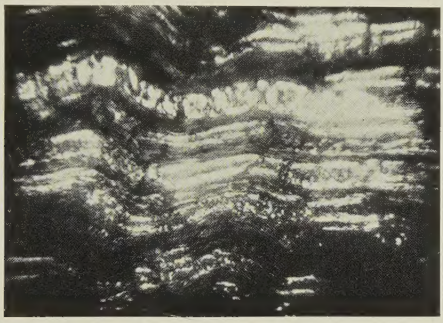


Fig. 20. — *Polynévrite éthylique. Nerf tibial dégénéré.* — Discontinuité de l'anisotropie; fragmentation des fibres en boules, fortement biréfringentes; apparition des produits anisotropes à l'intérieur des tubes nerveux (nombreux sphéro-cristaux). (Zeiss. Obj. 40. Oc. 7.)

Des images tout à fait intéressantes nous montrent la coupe représentée sur la figure 20, provenant d'un cas de polynévrite éthylique. Certaines fibres offrent un épaississement inégal de leur double contour biréfringent. Entre ces lignes anisotropes, on voit apparaître de nombreuses particules de lipoïdes de désintégration, ayant une biréfringence manifeste; d'autres fibres sont transformées en une traînée de boules myéliniques qui présentent la croix noire de polarisation. Il s'agit, d'après ce que nous avons vu dans la description des sections expérimentales, d'une lésion datant d'au moins 15 à 20 jours. Il est vrai que, sur la même coupe, on trouve des fibres dont la biréfringence est disparue, signe de lésion désintégrative plus ancienne.

*
**

Les recherches dont nous avons donné plus haut le résultat ont eu comme but d'analyser les modifications morphologiques des gaines myéliniques, observées à l'examen en lumière polarisée, au cours de la dégénérescence et de la régénérescence des nerfs sectionnés ou altérés pathologiquement. L'iconographie que nous apportons nous a facilité notre exposé. Comme nous l'avons vu plus haut, le processus de désintégration myélinique s'accompagne de modifications importantes de la biréfringence.

Au début, il s'agit seulement d'une diminution de la biréfringence, phénomène réversible, comme l'a montré Spiegel, et qui est dû à l'adsorption aqueuse (Quellung). Ensuite, — et on peut le constater même après 24 heures, — la gaine de myéline subit une fragmentation en boules. Jusqu'au cinquième jour, celles-ci ne montrent pas une croix de polarisation. A ce moment, certaines boules offrent une croix de polarisation, c'est-à-dire qu'elles se comportent comme des sphéro-cristaux liquides. Toujours vers le cinquième jour, on voit que l'intérieur des fibres myéliniques, d'habitude optiquement vide, contient de petits sphérites à croix noire ou des produits granulaires anisotropes.

Les 15e-20e jours, les fibres nerveuses ont une désintégration déjà avancée. En lumière polarisée, elles apparaissent comme des fragments de tubes, dont le double contour biréfringent est irrégulier, aminci par place, épaissi en d'autres points. En même temps, l'intérieur de ces tronçons myéliniques est parsemé de nombreux granules anisotropes, ou présente un état lactescent ou pulvérulent (l'état pulvérulent de Baldi). Parfois la fibre nerveuse n'est représentée que par une traînée de boules myéliniques, avec croix de polarisation, c'est-à-dire que la gaine de myéline s'est transformée en une série de sphéro-cristaux liquides. Depuis ce moment, le processus progressif de désintégration myélinique se traduit à l'examen en lumière polarisée par l'apparition de nombreux amas de croix de polarisation situés en général entre les fibres nerveuses. Ces produits biréfringents représentent des sphérites lipoïdaux résultés de la dégradation myélinique, qui se trouvent englobés dans les corps granuleux.

65 jours après la section d'un nerf, le segment périphérique présente un tel degré de dégénération wallérienne. 10 à 15 jours plus tard, la biréfringence diminue fortement par suite de la

résorption des produits anisotropes myéliniques ou de leur dégradation probable en produits isotropes.

Des modifications de la biréfringence sont observées aussi au niveau du bout central où va se constituer le névrome, mais beaucoup moins intenses. Elles sont l'expression de la dégénération rétrograde, phénomène bien connu. Mais ce qui fait la caractéristique du bout central d'un nerf sectionné, c'est l'apparition de fibres de régénérescence nerveuse qui déjà, vers le 20e jour, présentent une légère anisotropie de leur gaine. Le 65e jour, le nombre de ces fibres fines de néoformation, à biréfringence plus intense devient plus grand. Leur diamètre est cependant 10 à 15 fois plus petit que celui des fibres normales.

Les données expérimentales sur la régénération et la dégénération des nerfs sectionnés, étudiées en lumière polarisée, nous permettent d'analyser, à l'aide de cette méthode, aussi les changements morphologiques des lésions pathologiques des nerfs périphériques.

***

Dans des recherches antérieures, nous avons donné certaines de nos observations sur les modifications morphologiques des processus désintégratifs centraux, examinés en lumière polarisée (voir *Revue neurol.*, n° 3, mars 1937, et ces *Archives*, t. 10, n° 2, juin 1937).

BIBLIOGRAPHIE

Ehrenberg, Klebs, Valentin, Ambronn et Held (cités d'après W. J. Schmidt) : *Die Bausteine des Tierkörpers in polarisierten Lichte*, 1924, et *Die Doppelbrechüng von Karyoplasma, Zytoplasma u. Metaplasma* (Verlag von Gebr. Borntraeger), 1937, Berlin.

Brodmann (K.) : « Die Anwend des Polarisationsmikr. auf die Unters. degenerierter markhaltiger Nervenfasern. » (*Centralbl. f. Neurol.*, n° 1, 1900.)

Spiegel (E. A.) : « Die physikalischen Veränd. der Markscheide im Beginne der Waller'schen Degeneration. » (*Beitr. zur path. Anat.*, 1922, Bd. 70, p. 215.)

Gavrilesco (N.) : « Modificazioni causate nelle fibre nervose dagli anestesici. » (*Archivio di Scienze biologiche*, vol. VIII, nos 1-2, 1929.)

Diamare (V.) (cité d'après F. Baldi, Schmidt, etc.).

Baldi (F.) : « Ricerche sulla degenerazione walleriana. » (*Riv. di Neurol.*, 1929, fasc. 1, et « Ulteriori ricerche a luce polarizzata sulla degenerazione walleriana », 1929.

Sokolanski (G.) : *Anat. Anz.*, 69, pp. 11-184.

Speidel (C.-C.) (cité d'après Schmidt).

Le Gérant : J. Caroujat. NIORT. — IMP. TH. MARTIN.